Aus der Frauenklinik der Universität Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. med. R. Buchholz

Über den Einfluß von Lynestrenol auf das in die Milz implantierte Ovar unter verschiedenen experimentellen Bedingungen bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hartmut Wiegand
aus Frielendorf

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Frauenklinik der Universität Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. med. R. Buchholz

Über den Einfluß von Lynestrenol auf das in die Milz implantierte Ovar unter verschiedenen experimentellen Bedingungen bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hartmut Wiegand

aus Frielendorf

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg/L. am 10.10.1972
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. R. Buchholz
Correferent: Prof. Dr. med. E. Daume

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	1
I. Milzovarversuch	2
II. Ovulationshemmung - zentrale und periphere Wirkung	20
III. Lynestrenol	24
B Eigene Untersuchungen	27
I. Material und Methode	27
II. Gewichtstabellen und statistische Auswertung	29
III. Histologie	38
a) Ovar	38
b) Uteri	40
c) Tumor	40
IV. Diskussion	46

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

Verzeichnis der akademischen Lehrer

A Einleitung

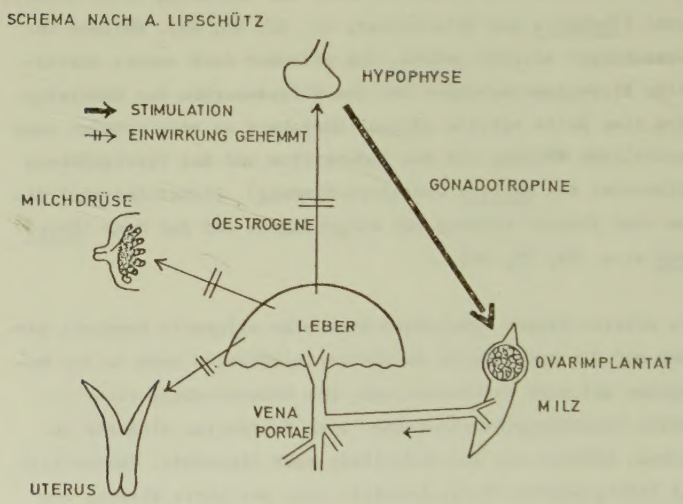
Die Progestagene, die als Kontrazeptiva verwendet werden, wirken im wesentlichen über eine Hemmung der Gonadotropinausscheidung in der Zyklusmitte, so daß es nicht zur Auslösung einer Ovulation kommt (Buchholz und Mitarbeiter, 21, 22, 23, 24). Weitere Untersuchungen zeigten jedoch, daß offenbar noch andere zusätzliche Wirkungsmechanismen bei dem Wirksamwerden der Kontrazeptiva eine Rolle spielen müssen. Gesichert zu sein scheint eine zusätzliche Wirkung auf das Endometrium und den Zervixschleim (Literatur bei Haller: Ovulationshemmung). Diskutiert wird zudem eine direkte Wirkung der Progestagene auf das Ovar (Overbeek u. a. 94, 95, 96).

Die meisten dieser Substanzen üben eine allgemein hemmende Wirkung auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion auch in der Menopause und nach Kastration aus. Die Unterdrückung einer erhöhten Gonadotropinfreisetzung nach Kastration sichtbar zu machen, wählten wir das Modelltier nach Lipschütz. Theoretisch ist beim gewählten Versuchsmodell eine periphere Wirkung von Lynestrenol auf das implantierte Ovar nur bei hypophysektomierten Tieren beweisbar.

Die praktisch sehr wichtige Frage, wie stark diese direkte Einwirkung ist, ob sie bei der Ovulationsunterdrückung eine Rolle spielt und welche feinen intraovariellen Regulationsmechanismen beeinflußt werden, kann mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Die Aufgabe der Arbeit war, eine Übersicht über die Problematik des Milzovarversuchs zu geben, und wir wollten durch unsere Versuchsanordnung untersuchen, wieweit das Wachstum von in die Milz verpflanzten Ovarien durch das gewählte Gestagen Lynestrenol unter verschiedenen experimentellen Bedingungen zu beeinflussen ist.

I. Milzovarversuch



Beim Milzovarversuch wird das Versuchstier (meist Meerschweinchen und Ratten) kastriert, und ein Ovar oder ein Teil davon wird als Auto- oder Homotransplantat in die Milz implantiert. Der Versuchsanordnung liegt die Vorstellung zu Grunde, daß die vom Ovar produzierten Hormone auf diese Weise über die Vena lienalis und Vena portae direkt der Leber zugeleitet und dort weitgehend inaktiviert werden, so daß die Hypophyse von der Hemmung durch Ovarialhormone befreit wird und mit ungebremster Gonadotropinsekretion antwortet, die wiederum das Ovarialtransplantat stimuliert. Der Regelkreis zwischen dem Ovar und dem Hypothalamus - Hypophysensystem ist durchbrochen. Dieser Regelkreis bleibt bestehen, wenn ein Ovar in

situ belassen wird oder aber wenn sich Adhaesionen zwischen Milzwunde und Bauchwand bilden und die Ovarialhormone unter Umgehung des Leberkreislaufs in den Organismus gelangen. Modifikationen dieser ursprünglichen Versuchsanordnung sind durch Hypophysektomie und Hormongaben möglich und wurden in der Folgezeit zur Beantwortung zahlreicher Fragen der Tumorentstehung, der hormonellen Zyklusregulation und der Ovulationshemmung angewandt. Haller (50) entwickelte den Milzovar-Planimetertest, der es gestattet, quantitative Aussagen über die ovulationshemmende Wirkung der verwendeten Substanzen zu machen (50, 85, 110).

Lipschütz (82), von dem die eigentliche Versuchsanordnung stammt, berichtet 1920, daß er in einem in situ verbliebenen Ovarialfragment bei einer kastrierten Katze eine im normalen Ovar nicht vorkommende Luteinzyste fand. Das Ergebnis ließ sich an Meerschweinchen und Ratten reproduzieren, nicht jedoch, wenn das zweite Ovar intakt gelassen wurde. Er deutete den Befund als "Störung der reziproken hormonalen Beziehungen zwischen Eierstock und Hypophyse, augenscheinlich hervorgerufen durch ein primär abwegiges Verhalten des Eierstockfragments." und erzeugte auf gleiche Weise bei Versuchen von jahrelanger Dauer verschiedene genitale und extragenitale Tumoren.

Golden und Sevringhaus (45) konnten 1938 durch Kastration und Transplantation eines Ovars ins Mesenterium, d. h. also ebenfalls im Einzugsgebiet der Pfortader, einen Anoestrus erzielen, der bei Transplantation in die Axilla und Abklingen der Einheilungsvorgänge nicht bestand, bzw. nach Sekundärtransplantation vom Mesenterium in die Axilla wieder verschwand. Lipschütz (82) fand 1942 in Milzovarien kastrierter Meerschweinchen Blutfollikel (in wenigen Wochen entstanden): "eine Art von Aschheim - Zondek"-Reaktion. Unabhängig von seiner Arbeitsgruppe führten die Brüder Biskind (11) 1944 gleiche Versuche an Ratten durch und

fanden, daß sich im Laufe eines Jahres Ovarialtumoren herausbilden.

Mehrere Autoren untersuchten Milzovarien zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Transplantation und fanden einen typischen Stadienablauf. G. R. Biskind (14) u.a.: "A regular sequence of events occurs after one ovary has been transplanted into the spleen of a castrate rat. After the initial inflammatory reaction has subsided, there is a constant development of new follicles which luteinize. These corpora lutea do not involute, and from them, after 5 months or more a luteoma appears. Subsequently, a granulosa cell tumor may replace the luteoma." Einen genauen Stadienablauf gibt Ber (7), der 8 Wochen alte Albinoratten kastrierte und ein Ovarstück nahe der großen Magenkurvatur ins Omentum maius implantierte: nach anfänglichen Nekrosen und Einheilungsvorgängen ist das Normalbild am 10. Tag wieder erreicht; am Ende des ersten Monats finden sich Corpora lutea, Follikel und Zysten, am Ende des 2. Monats nur Corpora lutea, die im 4. und 5. Monat Verfettung und Vakuolisierung zeigen; im 6. Monat tauchen Luteome auf, im 8. Monat finden sich bei allen Tieren Granulosazelltumoren. Am Ende des 4. Monats wurde ein Granulosazellnest in einem Corpus luteum gesehen; zwischen dem 5. und 8. Monat trat eine Gewichtsabnahme der Transplantate ein, vermutlich durch Rückbildung der Corpora lutea. Der Zeitpunkt der Tumorentstehung liegt etwas früher als in entsprechenden Milzovarversuchen, im übrigen findet sich aber dort die gleiche Reihenfolge der Veränderungen (Biskind, Pencharz und Biskind (15), Biskind und Biskind (13), Guthrie (48)).

Während im Milzovar der Ratte die Luteinisierung am Ende des ersten Monats zu überwiegen beginnt, herrschen beim Meerschweinchen in den ersten 3 Monaten blutige Follikel vor, die Luteinisierung setzt erst danach ein (Lipschütz u. a. (83)). Den Wechsel zwischen beiden Phasen führt

Lipschütz auf eine Änderung des Funktionsmusters der Hypophyse oder der Ovarsensibilität zurück; die luteinisierten Zellen leitet er von Stromazellen, von Wandzellen blutender Follikel und Corpora lutea ab.

Im Stadium der Luteinisierung wird der gesamte Präparatquerschnitt von infolge mechanischer Behinderung polygonal begrenzten Corpora lutea eingenommen. Die häufigen zentralen spaltförmigen Hohlraumbildungen, zystischen Umwandlungen und Hämorrhagien werden mechanischen Ursachen zugeschrieben (Waidl (109)).

Einige Versuche sind gemacht worden, um etwas über die Abhängigkeit der Milzovarentwicklung vom Alter des Wirtes und des Transplantats zu erfahren. Ber (6) führte Autotransplantationen von Ovarien in das Omentum maius kastrierter Ratten von 3, 6, 8, 10, 14 Wochen und einem Jahr durch und untersuchte die Transplantate nach 1 und 2 Monaten. Dabei fand er mit zunehmendem Alter abnehmende Durchschnittsgewichte (deutlicher nach einem als nach zwei Monaten). Nach einem Monat fand er bei jungen Tieren Primär- und Tertiärfollikel, bei älteren fast nur Corpora lutea und gemischte Follikel (z. T. luteinisiert). Er erklärte diese Wirkung durch eine größere FSH-Sensibilität junger Ovarien und ein FSH-Überwiegen über LH im 1. Monat nach der Kastration. Im 2. Monat überwog generell das luteinisierte Gewebe, vermutlich durch LH-Überwiegen. Insgesamt kommt er zu dem Schluß, daß mit zunehmendem Alter die Reaktion des Ovarialgewebes auf Gonadotropine abnimmt und/oder daß seine Wachstumspotenz sich verringert. In einem 2. Versuch (8) transplantierte er 3 Wochen alte Ovarien auf 3 und 14 Wochen alte Empfänger. Auch hierbei entwickelten sich die jüngeren Ovarien besser als die älteren, während das Alter des Empfängers ohne Einfluß bleibt und Auto- und Homotransplantate sich gleich verhalten. Die Wachstumspotenz der Ovarimplantate scheint also eine Eigenschaft des Ovarialgewebes

zu sein und zur Zeit der sexuellen Reife abzunehmen. Den gleichen Befund konnte Ber (6) erheben, als er je ein junges und ein altes Ovartransplantat gleichzeitig nebeneinander in einen jungen bzw. alten Wirt in das Omentum maius verpflanzte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Klein (62) mit Versuchen an jungen kastrierten Mäusen, in deren Milz er Ovarien verschiedenen Alters implantierte und die Tumorentstehung beobachtete: die Tumrate war bei jungen Implantaten höher. In einem 2. Versuch (61) kastrierte er 53 bzw. 549 Tage alte Mäuse und implantierte 50 - 60 Tage alte Ovarien: die Tumorrate war ungefähr gleich.

Bøe, Torgersen und Attramadal (17) fanden ebenfalls eine geringere Wachstumstendenz und fehlende Tumorentwicklung im Milzovarversuch mit älteren Tieren.

Zu einem abweichenden Ergebnis bei Beobachtung der Tumorentstehung kamen Li und Gardner (77). Sie transplantierten junge und alte Ovarien in junge Wirte und fanden eine gleiche Tumorrate.

Der Milzovarversuch und seine Modifikationen sind geeignet, den Abbau der Ovarialhormone in der Leber zu beweisen und dessen relativen Umfang abzuschätzen. Der Versuch von Golden und Sevringhaus (45) wurde eingangs schon erwähnt: kastrierten Tieren wurde ein Ovar ins Mesenterium bzw. in die Axilla transplantiert; im ersten Falle erhielten sie trotz funktionsfähigem Ovarialgewebe einen Anoestrus, im zweiten Falle stellte sich nach Einheilung ein regelrechter Zyklus ein. Der Unterschied entsprach dem zwischen oraler und parenteraler Oestrogenapplikation.

Biskind und Biskind (12) implantierten Oestrogene bzw. Androgene in die Milz kastrierter Ratten und erhielten keine spezifische Steroidantwort der hormonabhängingen Organe, während sie sich bei subcutaner Implantation erwartungsgemäß einstellte. Bei Implantation von 5 mg Oestron in die Milz kastrierter weiblicher Ratten zeigten die Tiere Anoestrus; nach Verfütterung einer Vitamin-B-freien Diät stellten sich innerhalb von 2 Wochen unregelmäßige oestrale Veränderungen ein, nach 3 Wochen ein Oestrus; Adhäsionen waren nicht vorhanden. (Biskind und Biskind (12), Biskind und Shelesnyak (16)). Kullander (68) implantierte 40 mg Progesteron in die Niere bzw. Milz 3 Wochen alter kastrierter Ratten. Im ersten Fall stieg das Uterusgewicht stark an, im zweiten war die Gewichtszunahme geringer.

Die Fähigkeit der Rattenleber zur Steroidinaktivierung reift zur Zeit der Pubertät, ungefähr mit 40 Tagen (Donovan und O'Keefe (30)): bei Transplantation eines Ovars in die Milz oder Niere unreifer Ratten ist das Uterusgewicht in beiden Fällen gleich, während sich mit zunehmendem Alter Gewichtsunterschiede ergeben (U terus bei Milzovarien leichter); der entscheidende Knick liegt zur Zeit der Pubertät.

Auch bei experimentell erzeugten hormonbildenden Ovarialtumoren wird die Inaktivierungskapazität der Leber überschritten, und Uterus und Vagina zeigen oestrogene Effekte. (Biskind und Biskind (13)). Bernstorf (10) fand beim Vergleich kastrierter Mäuse mit Milzovar und Normaltieren, daß die

Gewichte von U terus und Vagina der Milzovartiere signifikant geringer als die der Kontrolltiere sind und die Organgewichte der kastrierten Tiere wiederum signifikant geringer als die der Milzovartiere. Auch bei der histologischen Untersuchung standen die Milzovartiere in Bezug auf Hormoneffekte zwischen den kastrierten und Normaltieren.

Iglesias, Mordones und Lipschütz (55) fanden in einem Milzovarversuch mit Meerschweinchen, daß eine Oestrogenmenge in den großen Kreislauf gelangte, die ausreichte, um Proliferation und Metaplasie des Uterusepithels und Polypen zu erzeugen, nicht aber, um die Gonadotropinaktivität der Hypophyse zu kontrollieren und Luteumentstehung im Milzovar zu verhindern. Das läßt sich nur so erklären, daß für verschiedene Oestrogenwirkungen die nötige Konzentration jeweils verschieden ist. Auch beim nicht tumorösen Milzovar gelangt also stets ein Teil der im Ovar produzierten Hormone in aktiver Form durch die Leber in den großen Kreislauf. Eine quantitative Aussage über diesen Anteil macht Kawashima (60): um bei kastrierten Ratten an der in situ belassenen oder subcutan transplantierten Vagina Verhornung auszulösen, mußte er 7 Tage lang 0,5 µg 17 β-Oestradiol spritzen, bei kastrierten Ratten mit Milzovar nur 0,02 µg. Eine Differenz von 0,03 µg 17 β-Oestradiol äquivalente Oestrogenmenge mußte also täglich der Inaktivierung durch die Leber entgehen. Daß diese Versuchsergebnisse jedoch nicht ohne weiteres auf andere Tierspezies übertragbar sind zeigen Milzovarversuche an Affen (Macaca mulatta) (van Wagenen, Gardner (108)). 3 unreife weibliche, 2 unreife männliche und 3 reife weibliche Tiere wurden kastriert und erhielten Milzovartransplantate. Bei einem unreifen Weibchen wurde ein Ovar in den M. rectus abdominis transplantiert. Alle weiblichen Tiere hatten Menstrualzyklen, zyklische Vaginalepithelveränderungen und typische Veränderungen der Genitalien. Die Hormone werden also nicht sofort und in großem Umfang in der Leber inaktiviert.

Das Ovarialgewebe und seine Funktion sind von der Gonadotropinsekretion durch die Hypophyse abhängig. So führt eine

Hypophysektomie bei kastrierten Tieren mit einem Milzovar zur Atrophie des Transplantates. Diese Atrophie ist jedoch nicht ganz vollständig, denn nach der Implantation von frischen Hypophysenvorderlappengewebe oder nach Gonadotropinzufuhr (PMS) kommt es wieder zum Organwachstum mit Follikelvergrößerung und Corpus luteum - Bildung (15). Fels und Foglia (35) fanden bei hypophysektomierten Ratten, die 1 - 3 Wochen später kastriert wurden und ein Milzovarimplantat erhielten, in 100 % Atrophie; bei Transplantation von Ovarien, die von 1 - 3 Wochen vorher hypophysektomierten Tieren stammten, fanden sie in 84 % Atrophie; ebenso atrophierten alle Milzovartumoren, deren Träger nach der Tumorbildung hypophysektomiert wurden. Ein entsprechendes Ergebnis berichtet auch Kullander (71). Bei Belassung eines Ovars in situ und Transplantation des anderen in die Milz bleibt die Entwicklung des Milzovars durch die hypophysenhemmende Wirkung der Steroidhormone des Ovars in situ gehemmt (14). Bei schwangeren, einseitig ovariektomierten Milzovar - Ratten zeigt das Transplantat Follikelwachstum, jedoch meist keine Corpora lutea. Nach Beendigung der Schwangerschaft atrophiert das Milzovar. Bei gleichzeitiger vollständiger Kastration zeigt es das typische Wachstum (14). Den erhöhten Gonadotropinspiegel im Milzovartier (Maus) demonstrierten Achilles und Sturgis (2) durch die parabiotische Vereinigung (über eine Gewebsbrücke) einer intakten Maus mit einer Milzovarmaus. Das intakte Tier wies als Folge der Gonadotropinerhöhung eine Hypertrophie der Gonaden auf. Umgekehrt erzielte Kullander (70) durch Parabiose einer Milzovar - Ratte mit einem kastrierten Partner nach 2 - 6 Monaten jeweils höhere Transplantatgewichte, und Mühlbock (91) sah durch Parabiose eines Milzovartieres mit 2 kastrierten Partnern bereits nach 5 - 6 Monaten Tumoren.

Beim Versuch, das Wachstum des Ovarimplantates durch Hormongaben an kastrierte und hypophysektomierte Milzovartiere zu imitieren, gelang dies Fels u. a. (34) mit je 50 IE HCG und

HMG 2 mal/Woche über 50 Tage in 85 %, bei einer Kombination von STH mit Gonadotropinen in 37,7 %, mit 1 mg STH/ die über 6 Wochen in 16,6 %, während Prolactin (2 mg/ die 6 Wochen lang) keine Wirkung hatte. Bøe, Torgersen und Attramandal (17) konnten mit HCG bzw. PMS allein bei hyposektomierten Milzovarratten keine Tumoren erzeugen.
Einige Arbeiten befassen sich mit der Funktion der Hypophyse im Milzovarversuch. Während beim kastrierten Tier FSH im Blut hoch ist und LH gespeichert wird, ist beim Milzovartier FSH im Blut ebenfalls hoch, die LH Speicher sind jedoch leer. Auf die Gonadotropinmengen wurde aus den Reaktionen im Parabioseversuch und nach Injektion der Hypophysenextrakte in unreife Versuchstiere geschlossen; Abbauprodukte der Ovarialsteroide, die in den großen Kreislauf gelangen, verursachen eine LTH und LH-Ausschüttung, ein Effekt, der im kastrierten Tier fehlt (Achilles und Sturgis (2)). Auch scheinen sich die Funktion der Hypophyse oder aber die Sensibilität des Ovars für Gonadotropine im Versuchsverlauf zu ändern: Während beim Meerschweinchen in den ersten 3 Monaten blutige Follikel überwiegen, herrscht später luteinisiertes Gewebe vor (Lipschütz u. a. (83)). Bei der Ratte findet der Wechsel zwischen dem ersten und zweiten Monat statt (Ber (6)).

Eingangs wurde ein Versuch von Li und Gardner (77) erwähnt, der im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren ergab, daß auch alte Ovarien in geeigneter Umgebung Tumoren bilden. Li und Mitarbeiter kamen zu dem Schluß, daß eine falsche Gonadotropinzusammensetzung im alten Individuum spontane Tumorentstehung verhindere. Dem widerspricht der Versuch von Klein (61). Klein fand, daß junge Ovarien in alten Mäusen Tumoren bildeten. Möglicherweise ändert sich die alte Hypophyse als Folge einer Kastration, oder aber sie behält ihre Überfunktion bei abnehmender Ovarialfunktion nicht bei. Möglicherweise wird auch der zur Tumorgenese erforderliche dauernd erhöhte Gonadotropinspiegel durch die Restfunktion des Ovars gehemmt bzw. durch allmähliche Abnahme der Hypophysenfunktion im Alter nicht erreicht (61).

Die Gonadotropinsekretion der Hypophyse ist von der Funktion hypothalamischer Kerne abhängig. Diese gehören somit zum Regelkreis. Flerkó und Illei (38) kastrierten Ratten, implantierten ein Ovarstück in die Milz und gaben dann 8 Wochen lang 500 mg Testosteron/ die. In 64,5 % fand sich eine Nekrobiose des Transplantates, Reifung und Luteinisierung traten in keinem Fall auf. Bei vorheriger Zerstörung der Region der Nuclei paraventriculares trat in 91 % normale Follikelreifung und in 50 % Luteinisierung auf. Die Funktion des Hypophysenvorderlappens konnte durch Testosteron also nur bei intakten Nuclei paraventriculares gehemmt werden. In einem ähnlichen Versuch setzten Flerkó und Bárdos (37) wieder eine Hypothalamusläsion und sahen eine konstante vaginale Oestrusreaktion. Corpora lutea fehlten im Ovar. Eine Luteinisierung konnte ausgelöst werden durch eine unilaterale Ovariektomie und Hemiresektion des anderen Ovars, Kastration und Implantation einer Ovarhälfte in die Nierenkapsel und durch Kastration und Implantation einer Ovarhälfte in die Milz. Im ersten und zweiten Falle war der Luteinisierungsgrad umgekehrt proportional zur Masse des verbliebenen Ovargewebes, im dritten unabhängig davon immer gleich. In allen drei Fällen führte also eine Senkung des Oestrogenspiegels zur Luteinisierung. Eine Erklärung für dieses Verhalten liefern Desclin u. a. (28), die durch permanentes Licht oder Hypothalamusläsion Daueröstrus bei Ratten erzeugten. Das Ovar zeigte nach einem Monat große zystische Follikel und gut entwickeltes Interstitialgewebe, ein ähnliches Bild wie bei Transplantation in kastrierte männliche Ratten. Nach Kastration und Milzimplantation trat intensive Luteinisierung ein, die Hypophyse zeigte Kastrationszellen. Desclin erklärt die Befunde mit zwei die Gonadotropinsekretion der Hypophyse kontrollierenden Hypothalamusregionen: einer zyklisch arbeitenden, die für die Ovulation verantwortlich ist und durch Licht oder Läsion gehemmt ist, und einer kontinuierlich sezernierender, die durch Oestrogene gehemmt wird. Diese Hemmung entfällt bei Milzovar.
Über ein ähnliches Versuchsergebnis berichtet Kovács (64).

Er 'androgenisierte' 1 - 2 Tage alte weibliche Ratten durch eine einmalige Testosteronpropionatinjektion von 2,5 mg. Gonadotropine werden nur noch kontinuierlich abgegeben, die zyklische LH-Sekretion fehlt, Ovulation und Luteinisierung unterbleiben. Der zyklisch sezernierende Hypothalamusbereich wurde also durch die frühzeitige Testosterongabe hormonell ausgeschaltet. Nach Ovariektomie und Milzovar entstehen (wie bei Transplantation in kastrierte männliche oder kastrierte, nicht androgenisierte weibliche Ratten) zahlreiche Corpora lutea, da nun der kontinuierlich sezernierende Hypothalamusbereich enthemmt ist.
Untersuchungen über die Gonadotropinhemmung bei Milzovarversuchen sind verschiedentlich durchgeführt worden. Gitsch (43) testete die antigonadotrope Wirksamkeit von Meprobamat, Chlorpromazin und Trihexethid. Er transplantierte kastrierten Ratten ein Ovar und ein Uterushorn in die Milz. Durch die direkte Ovarhormonwirkung war der Milzuterus hypertrophiert, ein in situ - Uterus dagegen blieb atrophisch. Nach antigonadotrop wirksamen Dosen der angegebenen Präparate war die Gewichtsdifferenz reduziert.
Ely (31, 32) behandelte kastrierte Mäuse mit einem Milzovar mit (in Kaninchen gegen Schafshypophyse erzeugtem) Antigonadotropinserum, Kontrollgruppen mit Schafherzantiserum, normalem Kaninchenserum, Salzlösung oder gar nicht. Als Kriterien der Gonadotropinstimulation verwendete er das Transplantatwachstum, das Vorhandensein von zystischen und blutigen Follikeln oder Corpora lutea, die Entwicklung des interstitiellen Gewebes und die Entstehung von Tumoren. 78 % der mit Antigonadotropinserum behandelten Tiere zeigten keine Gonadotropinstimulation, Tumoren traten nicht auf. In den Kontrollgruppen zeigten 38 % Gonadotropinstimulation, 50 % der Tiere hatten Tumoren.
Im intakten Organismus wird die Sekretion bzw. periphere Wirksamkeit der Gonadotropine durch im Körper produzierte Steroidhormone (Gonaden, Nebennierenrinde) gesteuert bzw. verändert. Auch die exopene Zufuhr von Steroidhormonen führt zu einer Beeinflussung der Gonadotropinproduktion (Buchholz (26)).

Lipschütz u. a. (84) implantierten kastrierten Meerschweinchen mit Milzovar ein Steroidhormondepot in die Subcutis und töteten die Tiere nach 6 Wochen. Kontrolltiere zeigten blutige und zystische Follikel. Tiere mit α-Oestradiol-Depot zeigten keine derartigen Veränderungen, jedoch eine Vermehrung der Corpora lutea. Tiere mit Progesteron-Depot hatten blutige und zystische Follikel, die Luteinisierung war abgeschwächt. Ebenso wie Progesteron wirkte Desoxcorticosteron. Tiere mit α-Oestradiol- und Progesteron-Depot zeigten weder Follikelveränderungen noch Luteinisierung. Lipschütz bietet drei Hypothesen der Lokalisation der gegenseitigen Beeinflussung von Oestrogenen und Progesteron an: im Ovar, im Metabolismus (Progesteron beeinflußt den Oestrogenmetabolismus, FSH-Hemmung und LH-Förderung beruhen auf verschiedenen Oestrogenspiegeln), in der Hypophyse.

Da unter gleichen Versuchsbedingungen weniger als 1,8 µg α-Oestradiol (geschätzte Resorption) ausreichen, um hämorrhagische zystische Follikel zu unterdrücken, aber 1 µg nötig ist, um einen Anstieg des Uterusgewichtes und atypische Epithelproliferation der Endometriumdrüsen auszulösen, muß täglich eine weniger als 1,8 µg Oestradiol äquivalente Hormonmenge in den großen Kreislauf des Milzovarmeerschweinchen gelangen (Baharona, Bruzzone und Lipschütz (5)). Iglesias, Lipschütz und Mardones (52) sahen in einem ähnlichen Versuch (Kastration und Milzovar bei Meerschweinchen, Tötung nach 10 Monaten) nach 3-monatiger Progesteronbehandlung nur hämorrhagische und Graaf'sche Follikel, jedoch keine luteinisierten Zellen. Diese tauchten erst nach Beendigung der Progesteronbehandlung wieder auf. In einem weiteren Versuch dieser Art sahen Iglesias, Lipschütz und Rojas (54) nach subcutanen Oestrogendepots keine hämorrhagischen Follikel, einen verminderten Follikeldurchmesser und Luteinisierung, während bei Implantation des Oestrogendepots in das Milzovar oder dessen Nähe hämorrhagische Follikel auftraten, der Follikeldurchmesser nicht vermindert war und zunächst keine Luteinisierung auftrat. Die Untersucher schlossen daraus, daß die Kontrolle des Follikelwachstums und die Förderung der

Luteinisierung durch Oestrogene nicht auf einer direkten Wirkung des Hormons auf das Ovar beruhen könne. Li und Gardener (78) erzeugten in den Milzovarien kastrierter weiblicher und männlicher Mäuse Luteome, Granulosazell- und Mischtumoren (Dauer zwischen 200 und 300 Tagen). Bei Behandlung mit 16 µg Oestradiol pro Woche wurden die Tumoren verhindert. Kleine Follikel, Corpora lutea und Keim - epithelproliferation waren vorhanden. Mit 1,6 mg Testosteron pro Woche wurden Tumoren ebenfalls verhindert. Es fanden sich Follikel, Bindegewebs- und Keimepithelproliferation, keine Corpora lutea. Die Dosis von 1 mg Progesteron pro Woche vermochte die Tumorbildung nicht zu verhindern. Es fehlten Follikel, luteinisierte interstitielle Zellen und Keimepithelproliferation waren dagegen vorhanden. Kullander (72) sah vermindertes Tumorwachstum in Milzovarien kastrierter Ratten nach einer Laufzeit von 1,5 bis 2,5 Jahren bei Gaben von 3,3 µg Oestrogen jeden 2. Tag. Fels (36) inspizierte die durch einen gleichartigen Versuch entstandenen Tumoren nach 7 bis 10 Monaten und sah nach 1 - 3-monatiger Oestradiolbenzoat- oder Testosteronpropionatbehandlung Rückbildung der Tumoren. Es kam dabei zu Nekrobiose, Zellnekrosen, Atrophie und Bindegewebsersatz.

Gitsch (42, 43) konnte eine Oestrogenproduktion des Milzovars durch gleichzeitige Implantation eines Uterushorns in die Milz nachweisen. Der Milzuterus hypertrophierte. Er atrophierte jedoch, wenn das Ovarstück ins Mesenterium implantiert wurde. Genau so wurden natürlich in situ - Uteri atrophisch. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Golden und Sevringhaus (43), Biskind und Shelesnyak (16), Donovan und Om Keeffe (30), Bernstorf (10), Kawashima (60), van Wagenen (108), Iglesias, Mardones und Lipschütz (55).

Kullander (69) schloß aus der Körpergewichtszunahme bei im Alter von 3 Wochen operierten Milzovarratten, die er mit 50 - 60 Tagen tötete, daß im Transplantat Progesteron gebildet wird, das den großen Kreislauf in biologisch aktiver Form erreicht. In einem weiteren Versuch (66), bei dem er zusätzlich den Uterus traumatisierte, fand er bei 5 von 10 Milzovartieren ein mikroskopisches Deciduom. Eine gleichzeitige Oestrogenbehandlung förderte die

Deciduomentstehung. Kastrierte Tiere mit Uterustraumatisation ohne Milzovar zeigten den Effekt nicht. Durch eine Progesteronbehandlung ließ er sich jedoch hervorrufen, durch Oestrogenvorbehandlung verstärken. Auch hier war der Schluß erlaubt, daß luteinisiertes Milzovargewebe Progesteron produzierte und dieses in biologisch aktiver Form den großen Kreislauf erreiche.
In einem dritten Versuch bewies Kullander (67) die Produktion von Androgenen im luteinisierten Milzovargewebe, die von der Leber inaktiviert werden. Kastrierten weiblichen Ratten, denen Prostatagewebe gleichaltriger Männchen subcutan implantiert worden war, gab er ein subcutanes Testosterondepot. Das Körpergewicht und die Größe nahmen zu, das subcutane Prostatagewebe wurde stimuliert. Der Effekt blieb aus bei Gabe des Testosteron in die Milz und bei subcutanen Progesteron- oder Oestrogendepots. Auch wurde das subcutane Prostatagewebe nicht stimuliert bei intakten, kastrierten oder Milzovartieren. Wurde das Prostatagewebe zusammen mit einem Ovar in die Milz transplantiert, so wurde es stimuliert, nicht aber Prostatagewebe in der Milz bei intakten oder kastrierten Tieren.
Lichton, Goldblatt und Stolpe (80) fanden, daß adrenalektomierte Ratten mit Ovartransplantaten im Ohr oder in der Milz länger lebten als Tiere ohne solche Transplantate. Sie schlossen hieraus auf eine Sekretion unbekannter Substanzen, die eine lebensverlängernde Wirkung haben. Ovarialtransplantate überlebender Tiere hatten reichlich luteinisiertes Gewebe, vieles davon nicht in Corpora lutea organisiert, während das luteinisierte Gewebe von Milzovarien während der Versuchsperiode verstorbener Tiere meist auf Corpora lutea beschränkt war.
Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen kann somit angenommen werden, daß im Milzovar Oestrogene, Progesteron, Androgene und den Nebennierenrindenhormonen äquivalente Hormone gebildet werden.

Milzovarversuche haben neben der Hormonforschung vor allem auch in der Tumorforschung eine große Rolle gespielt. Die Zahl der veröffentlichten Arbeiten ist außerordentlich groß. Es sollen

hier nur einige wichtige Ergebnisse angeführt werden. Lipschütz (82) faßt seine Ergebnisse dahingehend zusammen, daß bei Störungen der Beziehungen zwischen Ovar und Hypophyse genitale und extragenitale Tumoren entstehen können. Umweltfaktoren können über Großhiern, Hypothalamus und Hypophyse die Tumorentstehung beeinflussen, Störungen des intrahypophysären Gleichgewichts der verschiedenen organotropen Hormone beeinflussen alle abhängigen Organe, eine gestörte "Homoiostase der Steroide"wirke tumorigen. Diese direkte Tumorwirkung der Steroide ist gekennzeichnet durch genetische Bedingtheit (Unterschiede zwischen verschiedenen Mäusestämmen), sie tritt nur bei kontinuierlicher Zufuhr (nicht bei rhythmischer) auf, und die entstehenden Tumoren sind zunächst nicht autonom."Es besteht heute kein Zweifel darüber, daß eine experimentelle Störung des sexuellen Rhythmus zur Geschwulstbildung führen kann." (Lipschütz (82)).
Auch Li und Gardner (75, 79) und Biskind und Biskind (13) nennen endokrine Imbalance als Ursache der von ihnen erzeugten Milzovartumoren. Mühlbock (91) nennt als Voraussetzung der Tumorentwicklung im Milzovar bei Mäusen 1.) Gonadotropinstimulation und 2.) Oestrogeninaktivierung in der Leber. Die Parabiose eines Milzovartieres mit kastrierten Partnern fördert daher die Tumorgenese (Mühlbock (91), Kullander (70, 71, 72)), während sie durch Hypophysektomie verhindert wird (Fels und Foglia (35), Kullander (71)). Ebenso wird sie verhindert durch geeignete Steroidhormondosen (Li und Gardner (78), Kullander (72)), durch Adhäsionen zwischen Milz und Bauchwand (Biskind und Biskind (11, 13), Li und Gardner (75, 79)) oder Belassung eines Ovars in situ (Biskind und Biskind (13), Biskind, Kordan und Biskind (14)). Vorherige Röntgenbestrahlung fördert die Tumorbildung (Mühlbock (91), Kullander (72)).
Biskind und Biskind (11) fanden 1944 bei kastrierten Ratten mit Milzovar nach 12 Monaten vergrößerte Hypertrophierte Ovarien, Thecazellmassen, keine Follikel und 5 Granulosazelltumoren. Uterus und Vagina waren atrophisch, der Hypophysenvorderlappen zeigte Kastrationszellen. In weiteren Versuchen fanden Biskind

und Biskind (13) und Biskind, Kordan und Biskind (14) nach ca. 5 Monaten bei sämtlichen Tieren neoplastische Luteinzellen, nach ca. 10 Monaten Luteome und Granulosazelltumoren. An Uterus und Vagina traten Oestrogeneffekte auf, Metastasen waren nicht vorhanden. Die neoplastischen Luteinzellen drängen dabei die Corpora lutea, die bis zum 5. Monat die Masse des Implantats ausmachen, zur Seite, bis sie schließlich verschwinden. Die Luteomzellen ähneln den luteinisierten Zellen der Corpora lutea, im Luteom liegen sie jedoch als solide Zellhaufen oder anastomosierende Stränge vor und sind von zahlreichen Gefäßen umgeben. In vielen Luteomen treten später Nester kleinerer Zellen mit kompaktem hyperchromatischem Kern und wenig Zytoplasma auf, die Granulosazellen ähneln. Aus ihnen entwickeln sich, frühestens nach 10 Monaten, Granulosazelltumoren, die in zahlreichen Variationen vorkommen.

Entsprechende Ergebnisse fanden Li und Gardner (75, 78, 79) und Gardner (41) im Milzovarversuch bei Mäusen. Innerhalb von 6 bis 9 Monaten fanden sie Luteome, Granulosazelltumoren und gemischte Tumoren (Granulosa- und Luteinzellen). Häufig beobachteten sie ein Einwachsen des Keimepithels (ingrowth of the germinal epithelium). Sie nahmen an, daß die Granulosazelltumoren von eingewachsenen Keimepithel abstammen, die Luteome vom eingewachsenen Keimepithel oder von Granulosazelltumoren (Li und Gardner (75)). Letzteres deckt sich nicht mit der von Biskind, Kordan und Biskind (14) beobachteten Reihenfolge der Ereignisse. Diese Untersucher fanden bereits nach 157 Tagen neoplastische luteinisierte Zellen. In das Pankreas kastrierter weiblicher und männlicher Mäuse transplantierte Ovarien entwickelten bereits nach 168 Tagen Granulaszelltumoren; auch hier fand sich in prätumorösen Transplantaten tubulär eingewachsenes Keimepithel und Umwandlung in Granulosazelltomur-Zellen (Li und Gardner (76)).

Furth und Sobel (40) fanden im Milzovarversuch an Mäusen ebenfalls Granulosazelltumoren. Diese waren teils ins subcutane Gewebe, teils nur innerhalb der Milz transplantabel; in Leber

und Lunge wurden Metastasen beobachtet.

Peckham, Green und Jeffries (97, 98) fanden im Milzovarversuch bei Ratten nach 8 Monaten Granulosazelltumoren sowie an Vagina, Uterus (Plattenepithelmetaplasie) und subcutan implantiertem Prostatagewebe Hinweise auf Oestrogen- und Androgenproduktion. Das Geschlecht des Wirtes hatte keinen Einfluß auf Entstehung und Bild des Tumors.

Iglesias, Mardones und Lipschütz (53) konnten im Milzovarversuch bei Meerschweinchen nach 1 - 2 Jahren Luteome (ausgehend von Stromazellen und Thecazellen kleiner Follikel, weniger vom Follikelepithel), nach 3 Jahren "exclusive Luteome" (keine Follikel oder individuelle Gelbkörper, nur luteomatöses Gewebe) nachweisen. Das Tumorgewebe durchbrach die Kapsel, wuchs in die Milz ein, war nicht transplantabel und produzierte oestrogene und androgene Hormone. Die Tumoren wogen das 50 - 100-fache normaler Ovarien. Erst nach 5 Jahren traten auch beim Meerschweinchen Granulosazelltumoren auf. Kullander (70, 71, 72) fand in entsprechenden Milzovarversuchen mit Ratten außer Granulosazelltumoren, die er von in den vorausgehenden Corpora lutea eingeschlossenen Granulosazellen ableitet, einige Androblastome. Metastasen waren ebenfalls vorhanden.

Guthrie (48) verfolgte die Tumorgenese im Milzovarversuch an neugeborenen Mäusen: in den ersten 5 Wochen sah sie Follikelveränderungen und Zystenbildung, nach 8 Wochen lokale Aktivitätszentren des Zystenepithels, was durch Teilungen zu labyrinthären Zysten und tubulären Auswüchsen führte. Eine Aktivität der interstitiellen Zellen führte zusammen mit den Zystenveränderungen nach 16 Wochen zu tubulären Adenomen und diffusen Granulosazelltumoren, eine Aktivität der interstitiellen Zellen allein zu Luteomen.

Ähnliche Tumoren wie im Milzovarversuch entstehen in den Ovarien durch Röntgenbestrahlung (Furth und Boon (39), Li und Gardner (75)) und nach subtotaler Kastration (Meerschweinchen; Bruzzone und Lipschütz (19)). Im letztgenannten Versuch entstanden außerdem eine ganze Reihe anderer genitaler und extragenitaler Tumoren.

Schließlich gibt es eine interssante Parallele aus der Humanpathologie: das Schwangerschaftsluteom (Norris und Taylor (92)). Es tritt meist am Ende der Gravidität auf, ist benigne und oft symptomlos, führt gelegentlich zu einer Virilisierung oder zur Ausbildung einer Gestose, ist oft multipel und beiderseitig und bildet sich port partum zurück. Es handelt sich dabei um eine knotige Hyperplasie von Thecaluteinzellen in Thecaluteinzysten, wahrscheinlich als Folge einer Stimulierung durch Gonadotropine.

II. Ovulationshemmung - zentrale und periphere Wirkung

Es ist prinzipiell möglich, mit geeigneten Dosen von Progesteron, Oestrogenen und Androgenen durch Störung der zur Ovulation führenden endokrinen Regulation die Ovulation zu verhindern. Aber erst seit synthetisch hergestellte, oral wirksame und von Nebenwirkungen weitgehend freie Progestagene zur Verfügung stehen, hat die hormonelle Kontrazeption ihre eminente praktische Bedeutung gewonnen. Die ersten klinischen Reihenuntersuchungen wurden von Pincus und Mitarbeitern(101) durchgeführt.
Für zahlreiche Steroide ist eine zentrale, d. h. das Hypothalamus-Hypophysensystem hemmende, Wirkung bewiesen. Aus der großen Zahl der Veröffentlichungen können nur wenige genannt werden.
Desaulles und Krähenbühl (27) testeten im Tierversuch zahlreiche Steroidhormone und deren Abkömmlinge auf ihre verschiedenen Wirkungen (androgen, östrogen, gestagen, antigonadotrop, Ovulationshemmung, Implantationshemmung) und fanden im Parabioseversuch eine deutliche zentral antigonadotrope Wirkung für Oestradiol, Testosteron, Norethisteron, Norethynodrel.

Den Beweis für den zentralen Angriffspunkt der hormonellen Kontrazeptiva beim Menschen brachten Buchholz und Mitarbeiter (23, 24). Sie fanden bei postmenopausalen und oophorektomierten Frauen nach Progesteron, Norethisteron, Lynestrenol, Oestradiolbenzoat, Testosteronpropionat eine Senkung des Gonadotropinspiegels und bei normal menstruierenden Frauen unter Norethisteronacetat + Äthinyloestradiol, Norethisteron, Äthinyloestradiol und Lynestrenol eine Senkung der Oestrogen- und Pregnandiolausscheidung, sowie eine Hemmung des Gonadotropingipfels in Zyklusmitte (nicht völlig bei Lynestrenol). Auch zahlreiche Versuche mit künstlich ausgelöster Ovulation und deren Unterdrückbarkeit durch Progestagene geben Hinweise auf eine zentrale Wirkung der verwendeten Substanzen.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen gelang es Krähenbühl und Desaulles (65) bei praepuberal hypophysektomierten Ratten durch Gabe von FSH (2 x 0,5 mg/kg 3 Tage lang am 4. Tag 8,00 h 0,5 mg/kg) und LH (1 mg/kg am 4. Tag 16,00 h) eine Ovulation auszulösen. Die gleichzeitige Verabfolgung von Steroiden für 8 bzw. 4 Tage (pro die 3 mg/kg Oestradiol,

10 mg / kg Oestron, 10 mg / kg Oestriol,
100 mg/kg Progesteron, 30 mg/kg Testosteron) führte zu keinerlei Beeinflussung der ovulationsauslösenden Wirkung parenteral zugeführter Gonadotropine.
Ein ähnliches Ergebnis liegt für eine Kombination von 5 mg Megestrolacetat mit 0,1 mg Mestranol vor. (Starup und Østergaard (104, 105)). Fertile, postmenopausale und ovariektomierte Frauen erhielten das Präparat: die Gesamtgonadotropine fielen allmählich ab (4 Wochen nach Behandlungsende waren die Ausgangswerte wieder erreicht). Wurde normal menstruierenden Frauen zusätzlich zur obigen Behandlung PMS (je 1500 IU am 8., 10, 12. Tag) verabfolgt, so kam es nicht zur Ovulation; mit 4500 IU HCG am 13., 14., 15. Tag konnten nur im 1. und 2. Monat Ovulationen ausgelöst werden. Mit einer Kombination von PMS und HCG waren jedoch auch nach 20 Monaten Ovulationen auslösbar. Das spricht für eine zentrale Wirkung der verwendeten Steroide; außerdem scheint LH vor FSH gehemmt zu werden. Auch die Tatsache, daß die Kombination nur sicher ovulationshemmend wirkt, wenn sie vor dem 7. Zyklustag gegeben wird, und daß die Kombination (und Megestrolacetat allein) den Anstieg der Pregnandiolausscheidung nur unterdrücken kann, wenn sie präovulatorisch appliziert wird (nicht mehr später und auch nicht wenn Frauen in der Postmenopause Progesteron gegeben wird) spricht für zentrale Wirkung (Østergaard und Starup (93)). Die Ovulationsauslösung mit PMS und HCG ist allerdings fragwürdig und somit dieser Versuch nicht beweisend (Buchholz, schriftliche Mitteilung).

Demgegenüber gibt es eine Reihe von Beobachtungen, die einen direkten Angriffspunkt im Ovar (oder am Endometrium und der Zervix) zumindest nicht von vorne herein ausschließen lassen. So berichten Matsumoto u.a. (89), daß die Gonadotropinempfindlichkeit mit 17α - Methyl - bzw. Äthyl - 19 - Nortestosteron behandelter hypophysektomierter Ratten bisweilen herabgesetzt sei. Loraine (86) teilt mit, daß

Norethisteronacetat und -önanthat die Gonadotropinsekretion der Hypophyse in der Postmenopause nur wenig hemmen und im geschlechtsreifen Alter die Ovulation ohne Beeinträchtigung des HPG unterdrücken (die hier verwendete Bioassay-Methode mißt allerdings nur die Gesamtgonadotropine, die Möglichkeit der Hemmung einer Komponente bleibt offen).

Goisis (44) schließt aus histologischen Befunden an Hypophyse und Ovar von Pavianen bei 6-α-Methyl - 17 β - acetoxyprogesteron (Medroxyprogesteronacetat) auf eine hypophysenhemmende und direkt das Ovar hemmende Wirkung, bei Progesteron und den Cyclopentyl-enoläthern von Progesteron, 17α-Acetoxyprogesteron und 17α- Äthinyl - 19 - norestosteron (Norethisteron) auf eine reine Ovarhemmung. Auch Buchholz (20) diskutiert die Möglichkeit, daß unter gewissen Umständen Progesteron die Reaktion des reifen präovulatorischen Follikels auf Gonadotropine verändern könne; der Beweis für die Ovulationshemmung durch direkte Wirkung auf den Follikel fehlt allerdings noch.
Lunenfeld (87) konnte bei amenorrhoischen Patientinnen ohne feststellbare Gonadotropine durch Injektion von HMG + HCG einen Anstieg der Oestrogen- und Pregnandiolausscheidung auslösen und diese Antwort durch Behandlung mit einer Kombination von Medroxyprogesteronacetat und Äthinyloestradiol hemmen, nicht aber mit den einzeln verabfolgten Substanzen. Er schließt auf eine direkte Ovarwirkung der Kombination, eine zusätzliche Hypophysenwirkung ist nicht ausgeschlossen. In neueren Untersuchungen (Haller (50)) führte diese Kombination nicht zur Unterdrückung der Ovarialantwort auf exogene Gonadotropine (s. 43).

Taymor und Klibanoff (106) konnten mit 5 mg/ die 17α - 19 - nortestosteronacetat die Ovulation hemmen; bei 2,5 mg/ die kam es vereinzelt zu Ovulationen, jedoch nicht zu Konzeption, vermutlich durch Veränderungen des Endometriums und Zervikal-

schleims. Solche Endometriumveränderungen (vorzeitige, unvollständige sekretorische Umwandlung, regressive oder atrophische Veränderungen) sind von Haller (50), Maqueo u. a. (88), Goldzieher u. a. (46) beschrieben worden.

Insgesamt wird man für die meisten Kombinationspräparate von Gestagenen mit mittleren Oestrogendosen sagen können, daß ihre Wirkung auf einer Gonadotropinhemmung, besonders des LH, beruht und daß eine geleichzeitige Beeinflussung des ovariellen Enzymsystems, des Endometriums und des Zervixschleims möglich ist; eine Veränderung der Tubenmotitlität ist fraglich. Präparate mit hohen Oestrogendosen hemmen wahrscheinlich LH und FSH. Bei der Sequentialtherapie steht (wegen der hohen Oestrogendosen) eine FSH-Hemmung im Vordergrund; eine Wirkung auf Ovar und Endometrium ist fraglich, der Zervixfaktor entfällt. Hauptsächlich durch den Zervixfaktor wirken wahrscheinlich niedrig dosierte Gestagenpräparate ohne Östrogenzusatz konzeptionsverhindernd ('luteal supplementation') (Zusammenfassung nach Haller (50), S. 54). Ähnlich äußern sich Buchholz (22) und Lauritzen (73).

III. Lynestrenol

Lynestrenol (17α-Äthinyl-Δ4-oestren-17β-ol) ist ein oral wirksames Progestagen ohne decidualen und schwangerschaftserhaltenden Effekt, ein schwaches Oestrogen und Androgen (96). Zusammen mit 50 mg Äthinyloestradiol-3-methyläther sind 5 mg Lynestrenol in einer Tablette Lyndiol enthalten. Unter zyklischer Lynestrenolgabe wurde keine Gravidität beobachtet, der ausbleibende Pregnandiolanstieg zeigt eine Unterdrückung der Ovulation an, Nebenwirkungen sind gering (56). Lauweryns und Ferin (74) sahen bei der Ovariektomie mit Lynestrenol behandelter Frauen kleine Ovarien mit ebener Oberfläche, normalen Primär- und Sekundärfollikeln und nur wenigen Tertiärfollikeln, dazu viele atretische Follikel, deren Theca interna oft hämorrhagisch war; frische Corpora lutea waren nicht vorhanden. Erb und Ludwig (33) fanden unter Lyndioleinnahme (5. - 24. Tag) zwei frische Corpora lutea (bei Laparotomien am 24. bzw. am 26. Tag), deren Theca interna - Zellen vermindert waren. Die Entstehung dieser Corpora lutea bei gleichzeitigem Fehlen einer Proliferation der Theca interna erklären sie durch FSH-Hemmung, die vorher vermindert gefundene Oestrogenausscheidung durch die gering entwickelte Theca interna, die verminderte Pregnandiolausscheidung durch eine Störung des Progesteronmetabolismus. Dieser letzten Schlußfolgerung widersprechen ausdrücklich Østergaard und Starup (93), deren Versuch eine gestörte Corpus luteum Funktion ergaben. Soiva und Castrén (102) sahen bei Lynestrenol-behandelten Endometriosepatientinnen normale Primordialfollikel, keine Corpora lutea oder albicantia; sie vermuten eine hypophysenhemmende Wirkung und sahen, vermutlich als Folge der Hypersekretion von Gonadotropinen nach Behandlungsende, Follikelzysten.

Buchholz u. a. (23) fanden bei postmenopausalen oophorektomierten Patientinnen unter Lynestrenol (15 mg/ die

10 Tage lang) eine ca. 45 %ige Erniedrigung des Gonadotropingipfels in Zyklusmitte und eine Erniedrigung der Oestrogen- und Pregnandiolausscheidung. Kopera und Ijzerman (63) fanden im Rattenversuch mit Lynestrenol Hinweise für eine FSH-Hemmung als Ursache der ovulationshemmenden Wirkung. Arguelles u.a. (3) konnten bei 5 Patientinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom (Hemmung der Nebennierenrinde mit Dexamethason) durch Gabe von PMS + HCG einen Oestrogen- und Pregnandiolanstieg erzielen, der bei PMS + HCG + Lynestrenol ausblieb, was für eine direkte Wirkung auf das Ovar spricht.

Overbeck und de Visser (94) nennen 3 prinzipielle Ovulationshemmungsmechanismen: Hemmung der LH-Freisetzung, Hemmung der Ovarreaktion auf LH und Hemmung der FSH-Freisetzung; zur Untersuchung des Wirkungsmechanismus der ovulationshemmenden Wirkung von Lynestrenol und 6α-Methyllynestrenol untersuchten sie die Hemmung spontaner Ovulationen, die Ovulationshemmung nach einmaliger HCG-Injektion (2 I U zum Zeitpunkt der erwarteten LH-Freisetzung) bei normalen und hyposektomierten Ratten und die Verhinderung der Ovarhypertrophie im Parabioseversuch (normales und kastriertes Tier). Ovulation wurde durch Zählung der Eier in der Tube festgestellt; die Hypophysektomie wurde einige Stunden vor der erwarteten LH-Freisetzung ausgeführt. Beide verwendeten Substanzen unterdrückten die spontane Ovulation, während die HCG-induzierte Ovulation nur von Lynestrenol (2 x 2,5 mg/ die) bei normalen und hypophysektomierten Tieren verhindert werden konnte, nicht aber durch 6α-Methyllynestrenol. Wurde im Parabioseversuch das kastrierte Tier mit Lynestrenol behandelt, so fehlte im Normaltier die Ovarialhypertrophie - ein Zeichen für Hypophysenhemmung; wurde das Normaltier behandelt, so fehlte die Ovarialhypertrophie ebenfalls; daraus auf eine Ovarialhemmung zu schließen, wäre

jedoch nicht gerechtfertigt, da im kastrierten Tier das Uterusgewicht anstieg und damit Lynestrenolübergang anzeigte; eine Hypophysenhemmung ist also auch hier möglich (95, 96). Insgesamt kann aus diesen Versuchen geschlossen werden, daß 6α-Methyllynestrenol die LH-Freisetzung hemmt; Lynestrenol hemmt entweder die FSH-Freisetzung (und verhindert damit die Reaktion auf LH), oder es hat eine direkte Wirkung auf das Ovar (94, 95). Der folgende Versuch beabsichtigt, einen Beitrag zu diesem Problem mit einer anderen Methode zu liefern.

B Eigene Untersuchungen

I Material und Methode

Zum Versuch wurden weiße Wistar-Ratten (Tierzucht Hannover) im Alter von ca. 50 Tagen und einem Gewicht von rund 100 g verwendet. Sie wurden mit einem Fertigfutter für Labortiere ernährt und erhielten Wasser nach Bedarf. Zur Aufrechterhaltung gleicher Helligkeitsverhältnisse brannte das Licht jeweils von 7.00 bis 19.00 Uhr. In verschiedenen Versuchsansätzen, die völlig gleich behandelt wurden, wurden die Tiere nach intraperitonealer Evipannarkose durch einen Medianschnitt laparotomiert und ovariektomiert. Ein Stückchen Ovargewebe (ca. 100 mg) wurde nach einem kleinen Schnitt unter die Milzkapsel in einiger Entfernung vom Einschnitt vorgeschoben. Eine Naht der Milzwunde war nicht erforderlich. Nach 5 Tagen wurde der größere Teil der Tiere auf parapharyngealem Wege hypophysektomiert. Den Tieren dieser Gruppe wurde, 2 Tage nach der Hypophysektomie beginnend, 16 mal während 50 Tagen je 50 IE Anteron (PMS) und Primogonyl (HCG) subcutan gespritzt, so daß jedes Tier insgesamt je 800 IE PMS und HCG erhielt. Zwei Tage nach der Gonadotropinbehandlung wurde mit der Lynestrenolzufuhr begonnen. Je die Hälfte der nicht hypophysektomierten und der hypophysektomierten Tiere erhielt über einen dünnen peroral bis in den Magen eingeführten Gummischlauch täglich eine Dosis von 2 bzw. 4 mg Lynestrenol (Suspension einer entsprechenden Menge Orgametril-Tabletten in Aqua bidest). Die andere Hälfte erhielt als Kontrolle eine gleiche Menge Wasser. Auf diese Weise erhielten wir 6 Gruppen:

1. kastrierte Tiere mit Milzovar: L (Lipschütz-Tier)
2. kastrierte Tiere mit Milzovar und Lynestrenolbehandlung von 2 mg / die: LLy (2 mg)
3. kastrierte Tiere mit Milzovar und Lynestrenolbehandlung von 4 mg / die: LLy (4 mg)
4. kastrierte Milzovartiere mit Hypophysektomie und Gonadotropinbehandlung: LHyG

5. kastrierte Milzovartiere mit Hypophysektomie, Gonadotropin- und Lynestrenolbehandlung von 2 mg / die: LHyGLy (2 mg)
6. kastrierte Milzovartiere mit Hypophysektomie, Gonadotropin- und Lynestrenolbehandlung von 4 mg / die: LHyGLy (4 mg)

Nach 50 Tagen wurden die Tiere getötet, die Milz mit Ovarimplantat, der Uterus und die Nebennieren entnommen (als Färbungskontrolle noch ein Stück Leber), im frischen Zustand gewogen und histologisch aufgearbeitet (Fixierung in Formalin, Einbettung in Paraffin, Schnittdicke 4 µ, H.-E.- Färbung. Die Schnitte entstammen verschiedenen Präparatebenen). Vor Entnahme der Organe wurde die Milznische auf Adhäsionen zwischen Milz und Bauchwand untersucht. Solche Adhäsionen konnten jedoch in keinem Versuchstier gefunden werden. Außerdem wurde das Hypophysenlager auf eventuell vorhandene Hypophysenreste inspiziert. Fanden sich noch irgendwelche Andeutungen von Hypophysenresten, so wurden die Tiere aus der Versuchsreihe ausgeschlossen. Als zusätzliche Kontrolle der Vollständigkeit der Hypophysektomie diente das Gewicht der Nebennieren (Buchholz (25)).
Während des Versuchs starben einige Tiere, bevorzugt aus den mit Lynestrenol behandelten Gruppen. Eine Ratte (LHyG) entwickelte einen schnell wachsenden Tumor in der rechten Axilla.
Die Ovargewichte und die Ovarhistologie der Gruppen eines Vorversuches (L, LLy 2 mg, LHyG, LHyGLy 2 mg) wurden mit in die Untersuchung einbezogen, obwohl die anderen Organe hierbei nicht entfernt und gewogen worden waren. Die Behandlung der Tiere war jedoch genau die gleiche wie die im Hauptversuch.

II. Gewichtstabellen und statistische Auswertung

Tabelle 1

Organgewichte (mg), Gesamtgewicht (g)

Gruppe	Ovar-implantate	Uterus	Nebenniere	Gesamt-gewicht
L	216,0			
	170,6		V O R V E R S U C H	
	245,0			
	184,0			
	124,4			
	125,0	229	114	230
	142,0	360	98	210
	139,0	89	88	200
	380,0	128	93	235
	94,0	88	110	245
	58,0	400	95	195
	163,0	64	82	205
	102,0	380	79	185
LLy	34,3			
2mg	44,6			
	24,3		V O R V E R S U C H	
	35,8			
	57,2			
	14,0			
LLy	8,0	260	89	175
4mg	3,0	240	64	160
	9,4	230	68	145
	11,4	300	82	170
	8,2	232	61	155
	6,4	310	97	180
	4,2	320	94	165
	5,4	235	108	175

noch Tabelle 1

Gruppe	Ovar-implantate	Uterus	Nebenniere	Gesamt-gewicht
LHyG	92,4			
	37,8			
	67,6			
	94,3	V O R V E R S U C H		
	69,4			
	40,0			
	50,0			
	45,4			
	28,2			
	106,5	116,5	9,4	
	30,2	44,5	10,6	
	30,4	60,0	10,5	
	12,0+	38,7	10,5	
	172,0+	173,5	11,0	
	14,2+	159,5	15,4	
	52,4	101,0	13,4	
	12,2+	85,0	25,2	
	48,6	320,0	14,4	
	60,0	61,0	20,8	130
	73,0	78,0	13,6	125
	25,0	57,0	10,2	125
	-	82,0	10,2	115
	29,0	64,0	11,0	150
	8,2+	66,0	14,6	145
	101,0	400,0	14,4	115
	40,6	63,0	13,8	125
	53,6	75,0	13,4	150
	11,4+	28,0	14,2	130
	71,2	90,0	15,4	120
	177,0+	148,0	11,6	110
	68,2	88,0	16,0	140

+ Werte, die zur Signifikanzberechnung nach dem STUDENT-t-Test eliminiert wurden (Chauvenet-Kriterium)

noch Tabelle 1

Gruppe	Ovar-implantate	Uterus	Nebenniere	Gesamt-gewicht
LHy	50,2			
GLy	36,8			
(2mg)	97,0+			
	30,0			
	18,6			
	40,4	V O R V E R S U C H		
	65,0+			
	12,0			
	17,0			
	17,0			
	22,0			
	46,4	220,5	9,6	
	32,8	194,5	13,5	
	25,4	189,5	6,6	
	17,2	140,5	12,5	
	48,8	232,5	11,1	
	30,2	350,0	14,4	
	18,8	380,0	12,0	
	27,4	400,0	12,2	
LHy	22,0	350,0	11,2	115
GLy	23,0	220,0	12,0	120
(4mg)	14,0	238,0	10,5	115
	17,0	164,0	8,0	115
	46,2	218,0	9,4	115
	16,8	500,0	11,6	120
Ratten mit Hypophysenrest				
LHyG	222	63	109	225
	67	70	68	210
LHy	123	380	113	160
GLy	195	226	152	155
(4mg)				

+ Werte, die zur Signifikanzberechnung nach dem STUDENT-t-Test eliminiert wurden (Chauvenet-Kriterium)

Tabelle 2

Zahl der Messungen, Mittelwerte und Standardabweichungen der Gewichte von Ovar, Uterus, Nebennieren und des Gesamtkörpergewichts der Tiere aller 4 Gruppen (2 bzw. 4 mg hinter den Organen bezieht sich auf die Lynestrenoldosis)

Gruppe	Organ		Zahl	Mittelwert	Standardabweichung
L	Ovarimpl.		13	164,8 mg	± 81,9
	Uterus		8	217,3 mg	± 143,9
	Nebennieren		8	94,9 mg	± 12,4
	Gesamtgew.		8	213,1 mg	± 21,2
LLy	Ovarimpl.	(2mg)	6	35,5 mg	± 15,2
	Ovarimpl.	(4mg)	8	7,0 mg	± 2,8
	Uterus	(4mg)	8	265,9 mg	± 38,0
	Nebenniere	(4mg)	8	82,9 mg	± 17,1
	Gesamtgew.	(4mg)	8	165,6 g	± 11,8
LHyG	Ovarimpl.		30	57,4 mg	± 42,0
	Uterus		22	109,0 mg	± 90,2
	Nebenniere		22	13,6 mg	± 3,7
	Gesamtgew.		13	129,2 mg	± 13,4
LHy GLy	Ovarimpl.	(2mg)	19	34,4 mg	± 20,7
	Ovarimpl.	(4mg)	6	23,2 mg	± 11,8
	Uterus	(2mg)	10	256,7 mg	± 88,2
	Uterus	(4mg)	6	281,7 mg	± 123,2
	Nebennieren	(2mg)	10	11,6 mg	± 2,5
	Nebennieren	(4mg)	6	10,5 mg	± 1,5
	Gesamtgew.	(4mg)	6	116,7 g	± 2,6

Tabelle 3

Signifikanzen (Scheffé-Test)

Signifikanz (Irrtumswahrscheinlichkeit P = 0,05) bestand zwischen folgenden Meßreihen (Gewichte):

Ovarim plantate		Konfidenzintervalle	
L > LLy (2mg)	+	54,3	+ 204,5
L > LLy (4mg)	+	89,5	+ 226,2
L > LHyG	+	69,4	+ 145,5
LHyGLy (4mg) > LLy (4mg)	-	25,5	- 6,9

Uteri			
L > LHyG	+	18,4	+ 198,1
LHyGLy (2mg) > LHyG	-	240,6	- 54,7
LHyGLy (4mg) > LHyG	-	284,9	- 60,4

Nebennieren			
L > LHyG	+	75,4	+ 87,2
LLy (4mg) > LHyGLy (4mg)	+	57,0	+ 87,8

Gesamtgewicht			
L > LLy (4mg)	+	29,1	+ 65,9
L > LHyG	+	68,2	+ 99,6
LLy (4mg) > LHyGLy (4mg)	+	38,2	+ 59,7
LHyG > LHyGLy (4mg)	+	0,8	+ 24,3

Zwischen den folgenden Meßreihen (Gewichten) konnte statistisch keine Signifikanz ermittelt werden:

Ovarim plantate			
LLy (2mg) und LLy (4mg)	-	53,7	+ 110,7
LLy (2mg) und LHyGLy (2mg)	-	17,9	+ 20,1
LHyG und LHyGLy (2mg)	-	1,9	+ 47,9
LHyG und LHyGLy (4mg)	-	3,8	+ 72,2
LHyGLy (2mg) und LHyGLy (4mg)	-	28,6	+ 51,0

Uteri			
L und LLy (4mg)	-	161,5	+ 64,3
LLy (4mg) und LHyGLy (4mg)	-	115,5	+ 83,9
LHyGLy (2mg) und LHyGLy (4mg)	-	150,8	+ 100,8

Nebennieren			
L und LLy (4mg)	-	4,0	+ 28,0
LHyG und LHyGLy (2mg)	-	1,0	+ 5,2
LHyG und LHyGLy (4mg)	-	0,6	+ 6,9
LHyGLy (2mg) und LHyGLy (4mg)	-	3,1	+ 5,3

Tabelle 4

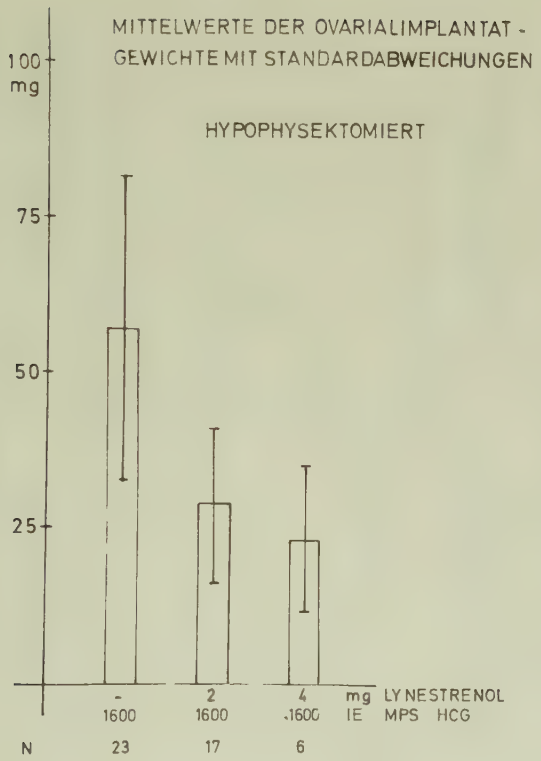
Zahl, Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Ovarimplantate der Gruppen LHyG, LHyGLy 2mg, LHyGLy 4mg nach Eliminierung von Ausreißerwerten (Chauvenet-Kriterium).

Gruppe	Zahl	Mittelwert	Standardabweichung
LHyG	23	57,16	± 24,4
LHyG Ly 2mg	17	28,88	± 12,08
LHyG Ly 4mg	6	23,16	± 11,7

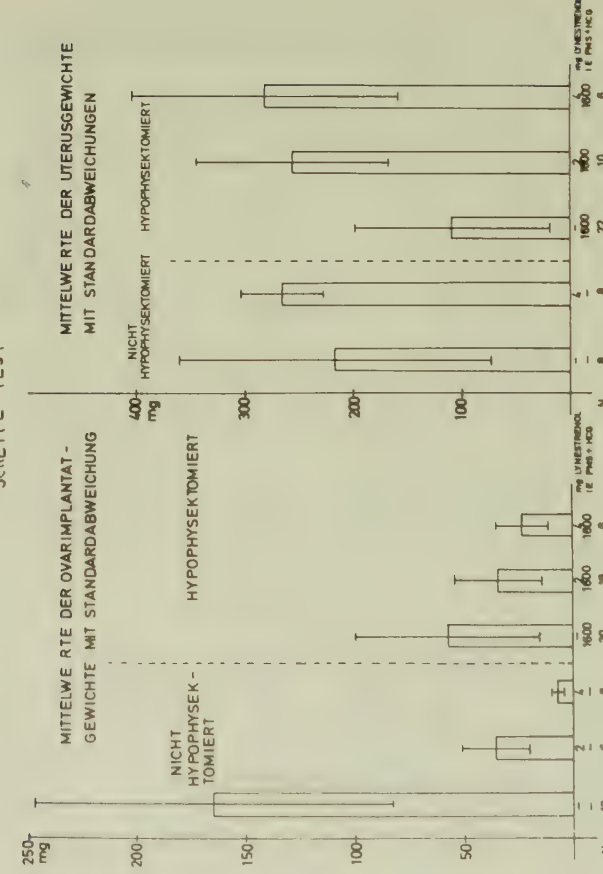
Signifikanzen (t-Test nach STUDENT).

LHyG	>	LHyGLy 2mg	$t = 4,822$ ($t_{krit} = 3,551$)
LHyG	>	LHyGLy 4mg	$t = 4,88$ ($t_{krit} = 3,690$)

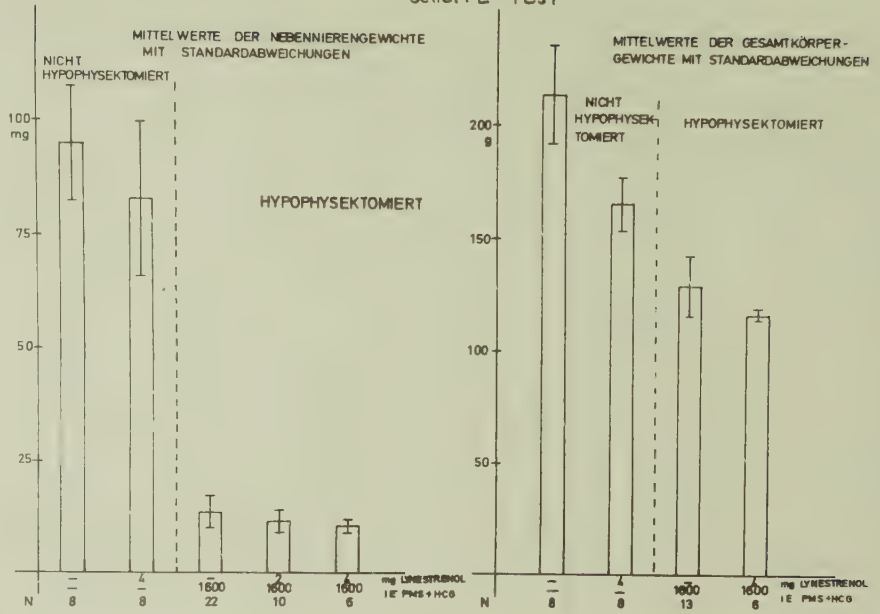
Die im Zusammenhang dieser Arbeit wichtigsten Ergebnisse sind eingerahmt.



STUDENT t-TEST


SCHEFFÉ-TEST
MITTELWERTE DER OVARIMPLANTAT-GEWICHTE MIT STANDARDABWEICHUNG
MITTELWERTE DER UTERUSGEWICHTE MIT STANDARDABWEICHUNGEN
NICHT HYPOPHYSEKTOMIERT
HYPOPHYSEKTOMIERT
250 mg
200
150
100
50
400 mg
300
200
100
N
mg LYNESTRENOL
I.E. PMS + HCG

SCHEFFÉ-TEST



III. Histologie

a) Ovar

Makroskopisch waren die angegangenen Transplantate unter der Milzkapsel je nach Gewicht entweder nur als helle Schimmer oder als kleine gelbliche Vorwölbung oder als exophytisch wachsender Tumor zu sehen. Die Schnittfläche war gelb.

Das normale Rattenovar enthält Follikel verschiedener Größe und einige Corpora lutea (64), außerdem sogenannte "interstitielle Drüsen". Dabei handelt es sich um Anhäufungen interstitieller Zellen mit vermutlich endokriner Funktion (110), die von der Stimulation durch Gonadotropine abhängig sind. In unseren Versuchen war in den Gruppen L, LHyG, LHyGLy 2 mg und 4 mg das Verhältnis im histologischen Bild völlig zu Gunsten des luteinisierten Gewebes verschoben. Die Schnittfläche wurde eingenommen von meist zwischen 10 und 30 (bis zu 70) polygonal begrenzten und durch schmale Bindegewebssepten getrennten, an Corpora lutea erinnernden Gebilden. Im Zentrum befand sich meist etwas Narbengewebe, bisweilen auch ein kleiner, mit Flüssigkeit oder einigen Erythrozyten angefüllter Hohlraum. Die Zellen selbst waren hell und gut gegeneinander abgegrenzt. Der Zellkern war groß und hell, die Kernmembran scharf, ein Nucleolus meist gut sichtbar. Das Cytoplasma der Randzellen eines solchen Corpus luteum-ähnlichen Gebildes war oft noch heller; es handelt sich um Schaumzellen (Lipide herausgelöst). Wurde eine solche Randzone angeschnitten, so lag zwischen den "Corpora lutea" eine Ansammlung solcher heller Schaumzellen. Das Chromatin war meist körnig und der Kernmembran innen angelagert bzw. unregelmäßig über den Zellkern verteilt. Einzelne Zellen wiesen ein stärker eosinophiles Zytoplasma und einen pyknotischen Kern auf, waren also nekrotisch. Zwischen den Zellen befanden sich zahlreiche Kapillaren.

In rund 20 % der Präparate aller 3 Gruppen (L, LHyG, LHyGLy) tauchten in den Corpus luteum-ähnlichen Gebilden kleinere Zellen auf mit nicht abgrenzbarer Zellmembran und kompaktem, stärker angefärbtem Kern. Sie erinnerten an Granulosazellen und lagen einzeln oder in Nestern von 10 - 30 Zellen zwischen dem luteinisierten Gewebe.

Außerdem enthielten die Ovarien der Gruppen L, LHyG, LHyGLy eine geringe Anzahl von Follikeln: einzelne Primär- und Sekundärfollikel, wenige Tertiärfollikel, meist 1 - 4, selten mehr. Lediglich in je einem Präparat der Gruppen L und LHyG nahmen die Follikel einen beachtlichen Teil des Ovars ein (schätzungsweise die Hälfte der Fläche). In zwei Präparaten der Gruppe LHyGLy 2 mg fehlten Follikel vollständig. In einigen Präparaten der Gruppen L, LHyG und LHyGLy traten 1 - 3 Zysten von der Größe eines Corpus luteum und darüber auf; ein Ovar der Gruppe LHyGLy 2 mg bestand nur aus drei solchen Zysten und einem kleinen Zipfel luteinisierten Gewebes. Die Zysten enthielten eine kolloidartige Flüssigkeit. Ein Follikel der Gruppe LHyG, drei Follikel der Gruppe LHyGLy 2 mg und zwei Follikel der Gruppe LHyGLy 4 mg waren hämorrhagisch.

Eine objektivierbare Tendenz in der Verteilung der corpus luteum-ähnlichen Gebilde, der Follikel und der Zysten ließ sich innerhalb der Gruppen L, LHyG und LHyGLy nicht ermitteln.

Ganz anders war das histologische Bild der Ovarimplantate der Gruppe LLy 2 mg und 4 mg. Die Präparate bestanden fast ausschließlich aus Follikeln: einzelnen Primär- und Sekundärfollikeln, zahlreichen (8 - 12) Tertiärfollikeln. In der mit 2 mg Lynestrenol behandelten Gruppe traten jeweils noch mehrere "Corpora lutea" auf, in der mit 4 mg behandelten Gruppe in einem Präparat 4, in einem anderen

ein "Corpus luteum". Die übrigen 6 Ovarimplantate der Gruppe LLy 4 mg enthielten kein "Corpus luteum". Auch hier kamen einige Zysten vor.

b) Uteri

Makroskopisch waren die Uteri der Gruppe LHyG dünn und weißlich, während die der Gruppen LLy 4 mg, LHyGLy 2 mg LHyGLy 4 mg dicker waren und bläulich schimmerten; die Uteri der Gruppe L lagen dazwischen.

Die Uteri der Gruppe LHyG zeigten histologisch ein kubisches Epithel und eine dünne Submucosa mit dicht nebeneinanderliegenden Zellkernen. Die Muskelschicht war ebenfalls dünn. Nur in 4 von 22 Präparaten zeigte das Epithel Papillenbildung und Vakuolisierung; Submucosa und Muscularis waren verdickt. Die Uteri aller mit Lynestrenol behandelten Tiere hatten ein hochzylindrisches Epithel mit hellen Kernen, Vakuolisierung und Papillenbildung. Die Submucosa war oedematös, die Muscularis verdickt. Die Uteri der Gruppe L standen zwischen den beiden geschilderten Typen: ihr Epithel war flachzylindrisch, Vakuolisierung und Papillenbildung waren nur angedeutet, Submucosa und Muscularis mäßig verdickt. Das Bild war insgesamt uneinheitlicher als in den anderen Gruppen.

c) Tumor

Eine Ratte der Gruppe LHyG entwickelte gegen Ende des Versuchs einen schnell wachsenden Tumor in der rechten Axilla, der kurz vor der Tötung am 50. Tag exulzerierte. Das histologische Bild des Tumors, der 6 g wog, erinnert an Schilddrüsengewebe, weist adenomähnliche Strukturen auf sowie Areale mit starker Bindegewebsprofilferation, so daß an ein Adenom oder einen Mischtumor zu denken ist (persönliche Mitteilung von Prof. Hort, Pathologisches Institut der Universität Marburg).

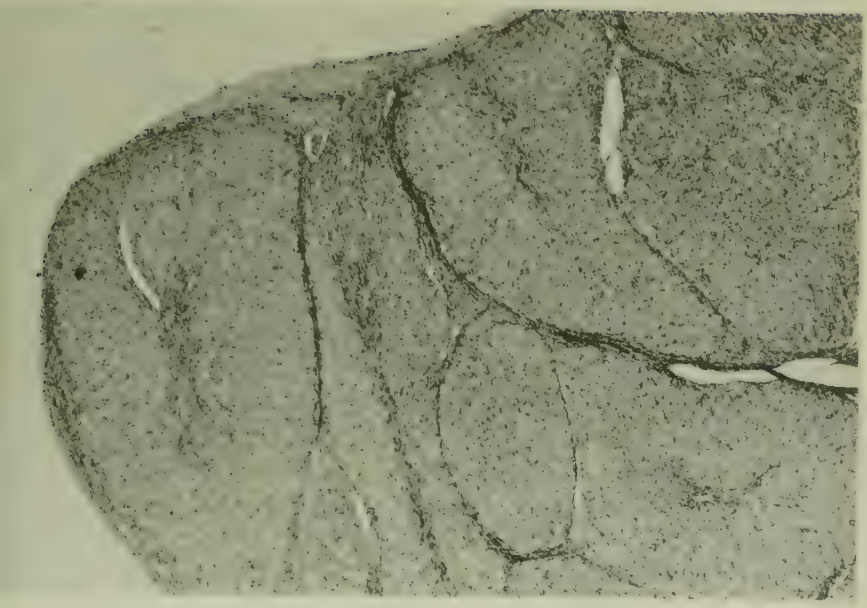


Abb. 1: 10-fach; Gruppe "L". Pathologische Corpora lutea, dünne Bindegewebssepten.

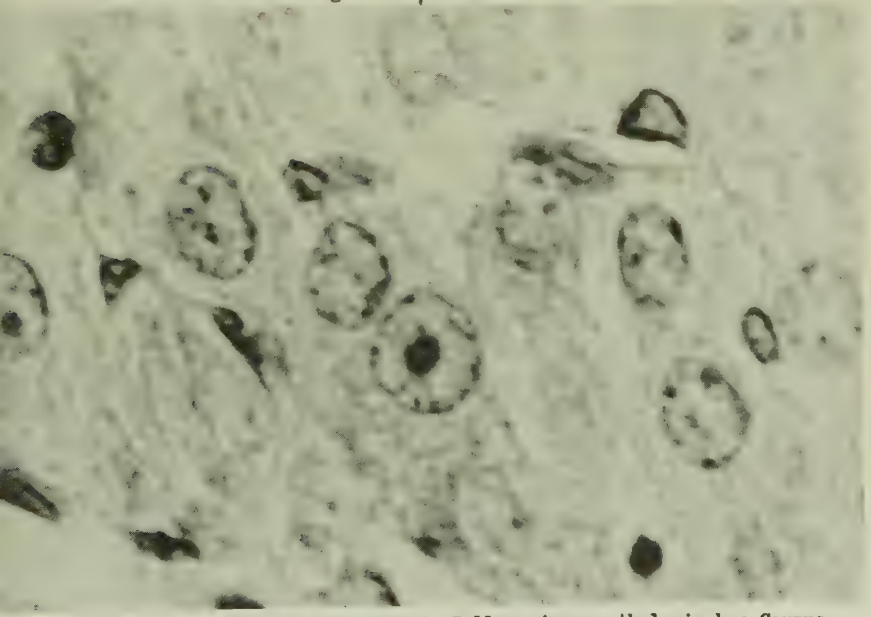


Abb. 2: 500-fach; Gruppe "L". Zellen eines pathologischen Corpus luteum, Chromatin an Kernmembran abgelagert und körnig über den Zellkern verteilt. (Vergrößerung aus Abb. 1)

Abb. 3: 10-fach; Gruppe LLy 2mg, Follikel und einzelne "Corpora lutea".

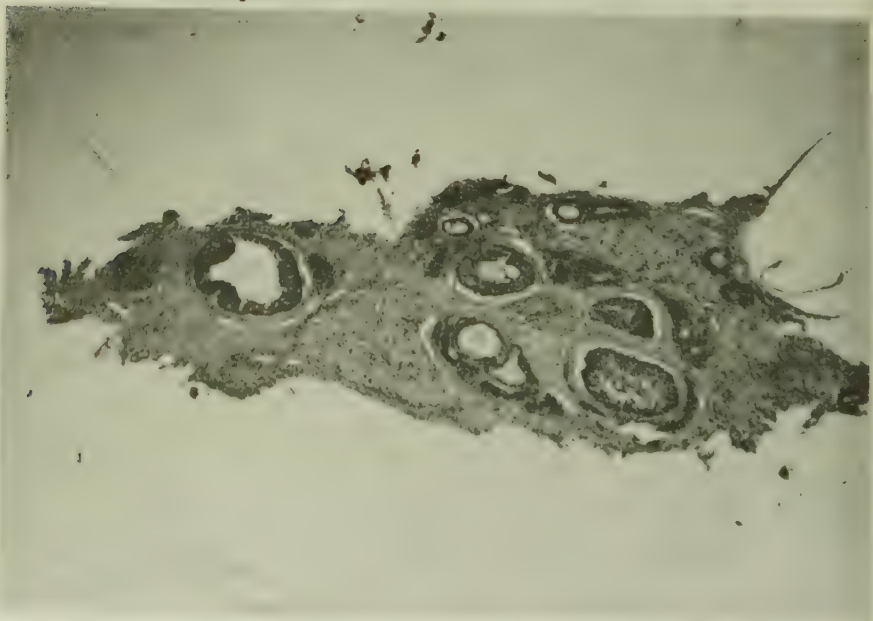


Abb. 4: 10-fach; Gruppe LLy 4mg, zahlreiche Follikel, wenig luteinisiertes Gewebe.

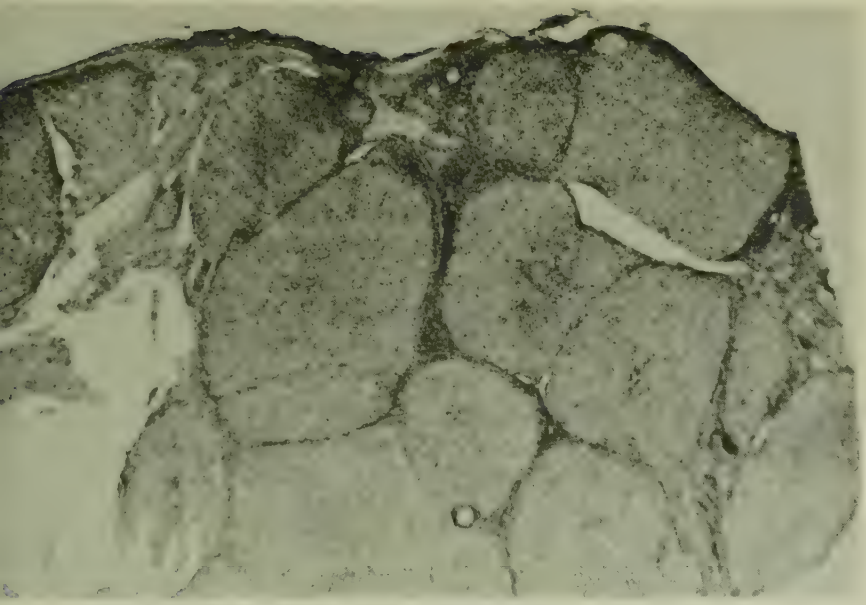


Abb. 5: 10-fach; Gruppe LHyG, pathologische Corpora lutea beherrschen das Bild, einzelne Follikel.

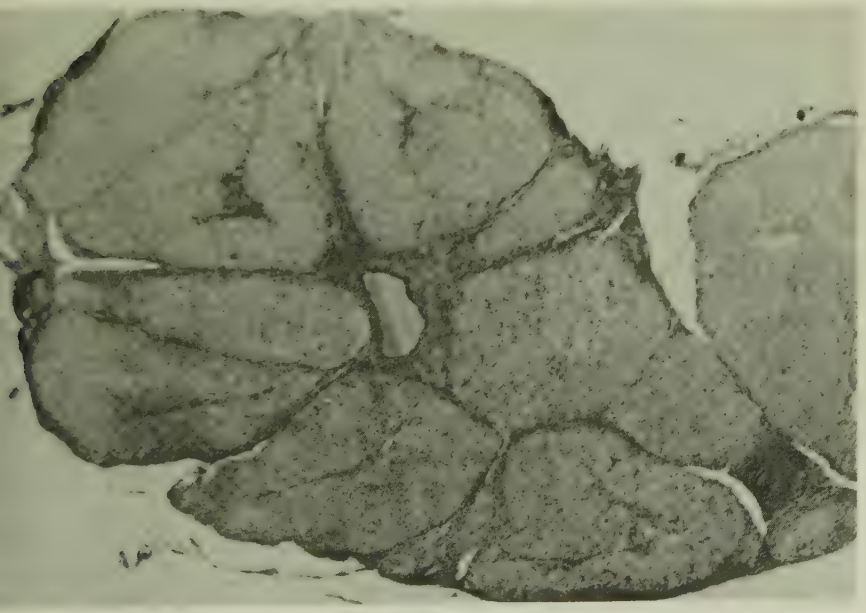


Abb. 6: 10-fach; Gruppe LHyGLy 2mg, pathologische Corpora lutea, ein Tertiärfollikel.

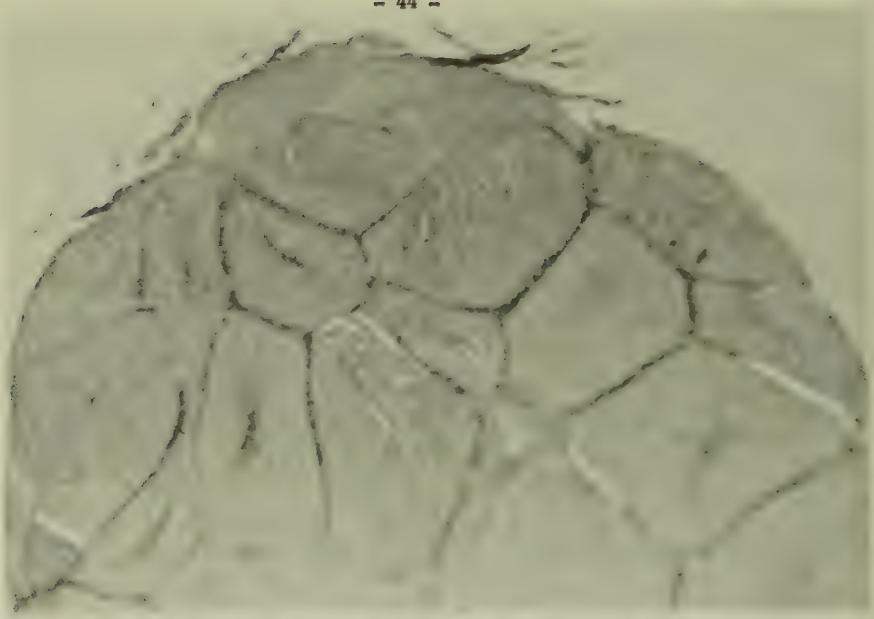


Abb. 7: 10-fach; Gruppe LHyGLy 4mg, pathologische Corpora lutea

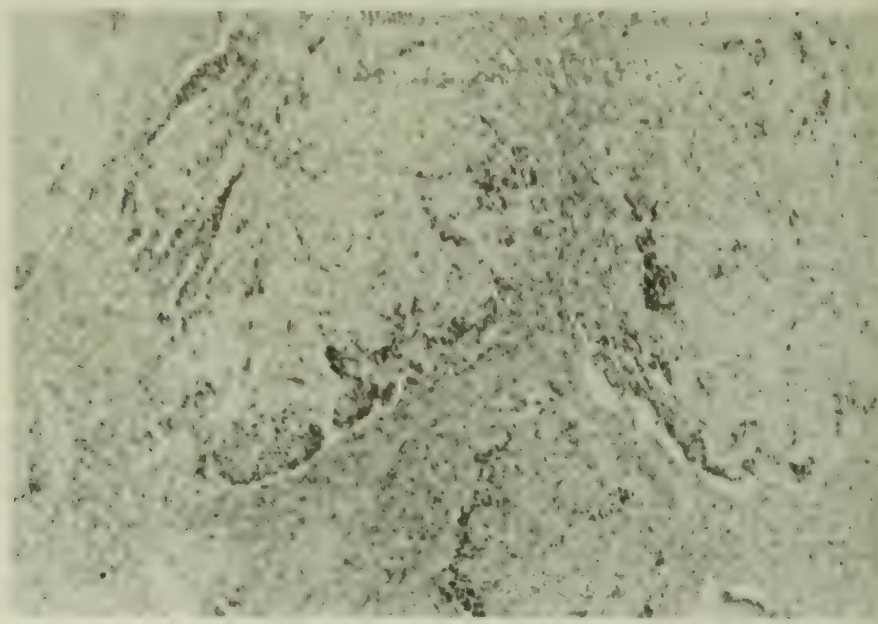


Abb. 8: 40-fach; Granulosazellnester im luteinisierten Gewebe, Gruppe LHyG

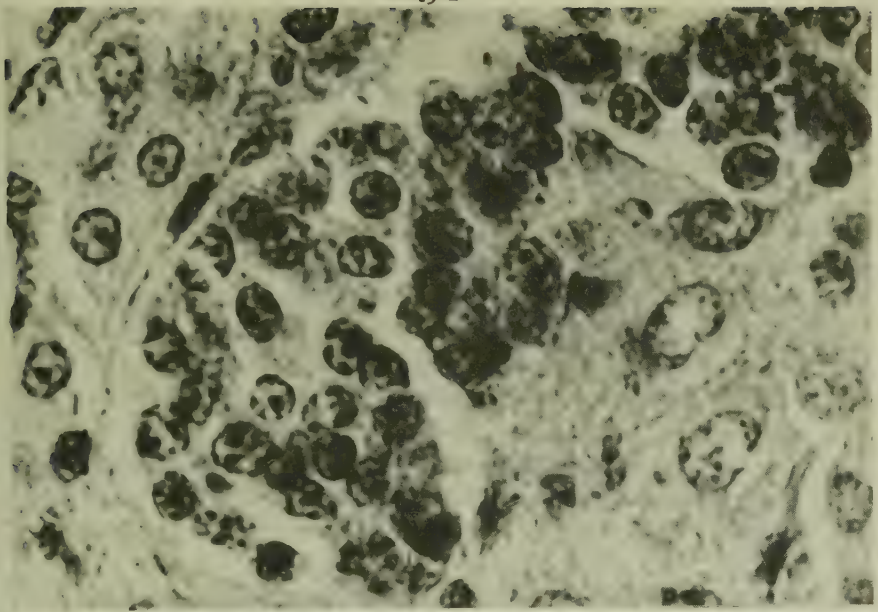


Abb. 9: 400-fach; Gruppe LHyG, Granulosazellnest im luteinisierten Gewebe (Vergrößerung aus Abb. 8).

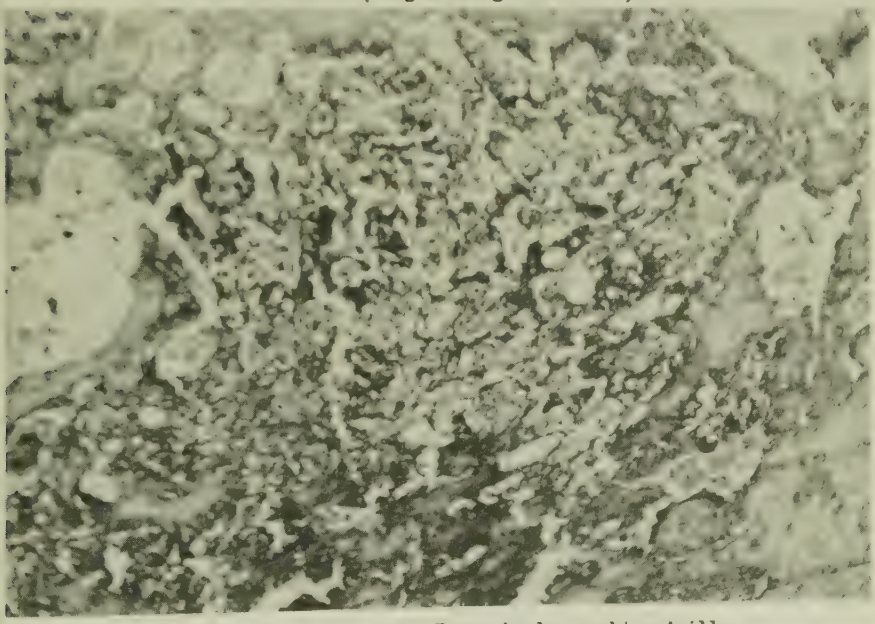


Abb.10: 10-fach; Gruppe LHyG, Tumor in der rechten Axilla, adenomatöse und mischtumorartige Strukturen.

IV. Diskussion

Der Milzovarversuch an kastrierten Ratten wurde übernommen als Modell einer Stimulation von Ovarialgewebe durch hypophyseneigene Gonadotropine ohne Hypophysenhemmung durch die Ovarialhormone (Gruppe L). Durch Zufuhr von 2 mg bzw. 4 mg Lynestrenol konnte der Effekt dieser Progestagendosis auf das Ovar-Hypophysensystem untersucht werden (Gruppe LLy). Zusätzliche Hypophysektomie erlaubte es, die Wirkung exogen zugeführter Gonadotropine (PMS + HCG) zu studieren (Gruppe LHyG). Durch Zufuhr von 2 mg bzw. 4 mg Lynestrenol sollte hier schließlich entschieden werden, ob das Progestagen in der Lage ist, das Ansprechen des Ovarialgewebes auf exogen zugeführte Gonadotropine auf peripherer Basis direkt zu hemmen.

Die in den Ovarimplantaten der Gruppe L als Folge der ungehemmten Hypophysengonadotropinsekretion entstandenen, durch schmale Bindegewebssepten eingekapselten Haufen luteinisierten Gewebes wurden bei der histologischen Beschreibung als Corpus luteum-ähnliche Gebilde bezeichnet. Zahlreiche Autoren bezeichnen sie einfach als Corpora lutea (6, 14, 83, 84, 100), doch ist vielleicht die Bezeichnung "pathologische Corpora lutea" vorzuziehen, da sie ja unter unphysiologischen Bedingungen entstehen und pathologische Merkmale tragen: zentrale Hohlräume, Einzelzellnekrosen, Kernveränderungen. Der Ausdruck 'Luteom' ist echten Tumoren vorbehalten (1), wie sie erst nach längerer Versuchsdauer entstehen. Lipschütz u. a. (83) geben als Ausgangsgewebe dieser pathologischen Corpora lutea das Stroma, die Wand blutiger Follikel und echte Corpora lutea an, Biskind u. a. (14) halten sie für luteinisierte Follikel. Die gleichmäßige Größe, das gleiche Aussehen und einige Übergangsbilder sprechen in unserem Versuch für die Entstehung aus luteinisierten Follikeln. Durch zyklusgerechte Gonadotropingaben kann bei immaturen Ratten eine Ovulation ausgelöst werden (27). Da in unserem Versuch

die Gonadotropine jedoch von der enthemmten Hypophyse kontinuierlich sezerniert wurden, bzw. kontinuierlich von außen zugeführt wurden, spricht vieles gegen eine Ovulation. Außerdem ist es schwer vorstellbar, daß inmitten des Transplantats gelegene Follikel ovulieren können. Vermutlich sind die pathologischen Corpora lutea durch Stimulation von Follikeln entstanden, die wuchsen, luteinisierten und deren Eizelle zugrunde ging.

In dieser Gruppe L wurden in einem Präparat Granulaszellnester zwischen den Luteinzellen gefunden. Ber (7) fand ein solches in einem ähnlichen Versuch nach 4 Monaten, Biskind u. a. (14) noch später in einem Luteom. Wie diese Autoren hält auch Kullander (70) diese Zellen für den Ausgangspunkt von Granulosazelltumoren.

In den Gruppen LLy 2 mg bzw. 4 mg dominierten im histologischen Ovarialbild die Follikel und besonders bei den mit 4 mg Lynestrenol behandelten Tieren waren pathologische Corpora lutea eine ausgesprochene Seltenheit. Der Gewichtsunterschied zwischen den Gruppen L und LLy 2 mg bzw. 4 mg erwies sich als statistisch signifikant, zwischen der Behandlung mit 2 mg und mit 4 mg Lynestrenol bestand kein signifikanter Unterschied. Es war also möglich, die Hypertrophie des Milzovarimplantates auf endogene Gonadotropine, insbesondere auf LH, mit 2 mg und 4 mg Lynestrenol zu hemmen.

Ein ensprechender Unterschied im histologischen Bild zwischen den Gruppen LHyG und LHyGLy 2 mg bzw. 4 mg fehlt. Es gleicht mit pathologischen Corpora lutea, einzelnen Follikeln, Granulosazellnestern im luteinisierten Gewebe und vereinzelt zu beachtender Zystenbildung der Gruppe L. Auch besteht kein statistisch signifikanter Gewichtsunterschied. Wenn man sehr kleine Ovarimplantate, bei denen die anfängliche Nekrose vermutlich sehr groß war, und sehr große

Implantate, die den Verdacht eines autonomen Tumors aufkommen lassen, aus der Berechnung herausnimmt, erhält man einen signifikanten Unterschied. Eine Hemmung der Ovarhypertrophie auf exogene Gonadotropine durch 2 mg bzw. 4 mg Lynestrenol auf peripherer Basis ist also auf Grund des histologischen Bildes unwahrscheinlich. Der signifikante Gewichtsunterschied zwischen den Implantaten der Gruppen LHyG und LHyGLy 2 mg bzw. 4 mg nach Eliminierung von Ausreißerwerten, für deren Zustandekommen der Versuchsanordnung immanente Fehlerquellen verantwortlich gemacht werden können, schließt allerdings eine direkte Wirkung von Lynestrenol auf das Ovar nicht aus.

Der signifikante Gewichtsunterschied zwischen den Ovarimplantaten der Gruppen L und LHyG deutet auf die größere Wirksamkeit der im Körper produzierten Gonadotropine.

Das histologische Bild der Ovarimplantate der 4 Tiere mit Hypophysenrest gleicht dem der Gruppen L, LHyG und LHyGLy. Die Implantatgewichte liegen im Bereich der Gruppe L.

Das makroskopische und mikroskopische Bild der Uteri von Lynestrenol-behandelten Tieren wies Zeichen direkter Oestrogen- und Gestagenwirkungen auf. Dieser Effekt ist bekannt (96, 107). Entsprechend war der Gewichtsunterschied zwischen den Gruppen LHyGLy 2 mg bzw. 4 mg und LHyG signifikant. Ebenfalls signifikant war der Unterschied zwischen den Gruppen L und LHyG. Das weist darauf hin, daß unter endogenen Gonadotropinen die vom Ovarimplantat produzierte bzw. nicht inaktiviert die Leber passierende Hormonmenge größer ist als bei hypophysektomierten Tieren mit exogener Gonadotropinzufuhr.

Beim Vergleich der Nebennierengewichte liegen erwartungsgemäß die Gewichte bei den hypophysektomierten signifikant unter denen nicht hypophysektomierter Tiere, während die Lynestrenolbehandlung ohne Einfluß ist.

Die Gesamtkörpergewichte hypophysektomierter Tiere liegen signifikant unter denen von Tieren mit Hypophyse, und die Lynestrenol-behandelten Tiere sind signifikant leichter als unbehandelte.

Die Tumorentstehung bei einem LHyG-Tier steht vermutlich nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit unserem Versuch, jedoch sei an Lipschütz'(82) Theorie von der hormonellen Imbalance als Ursache für die Entstehung von Tumoren und seine entsprechenden Befunde erinnert.

C Literarturverzeichnis

1) Atlas of Tumor Pathology. Sect. XII, Fascicle 40
Transplantable and Transmissible Tumors of Animals. Washington (1959)

2) Achilles, W.E. und S.H. Sturgis
The Effect of the Ovarian Graft on Pituitary Gonadotropins. Endocrinology 49, 720 - 731 (1951)

3) Arguelles, A., C. Saborida und U. Chekherdemian
The Effect of Norethisterone and Lynestrenol on the Excretion of Estrogens and Other Ovarian Steroids. Int. J. of Fert. IX, 1, 217 - 224 (1964)

4) Bahner, Fr. und H. v. Graff
Technik und Ergebnis der Hypophysektonie bei der Maus. Acta endocrinologica 24, 333 - 352 (1957)

5) Barahona, Marta, S. Bruzzone und A. Lipschütz
On the Control of Follicular Development in Intrasplenic Ovarian Grafts by Minute Quantities of Oestrogen. Endocrinology 46, 407 - 413 (1950)

6) Ber, Artur
Age Influence on the Development of Ovarian Autografts Near the Stomach of Castrated Rats. Endokrinologie 53, 62 - 71 (1968)

7) Ber, Artur
Development of Ovarian Autografts Near the Stomach of Adult Castrated Rats. Endokrinologie 53, 48 - 61 (1968)

8) Ber, Artur
Development of Single Homochronic and Heterochronic Ovarian Homografts Near the Stomach of Castrated Female Rats. Endokrinologie 53, 230 - 236 (1968)

9) Ber, Artur
Simultaneous Development of Homochronic and Heterochronic Ovarian Homografts Near the Stomach of Castrated Female Rats. Endokrinologie 53 ; 237 - 241 (1968)

10) Bernstorf, E.C.
Incomplete Hepatic Inactivation of Hormone Produced by the Intrasplenically Grafted Ovary in the Mouse. Endocrinology 49, 302 - 309 (1951)

11) Biskind, M.S. und G.R. Biskind
Development of Tumors in the Rat Ovary after Transplantation into the Spleen. Proc. Soc. Exp. Biol. und Med. 55, 176 - 179 (1944)

12) Biskind, M.S. und G.R. Biskind
Diminution in Ability of the Liver to inactivate Estrone in Vitamin B Complex Deficiency. Science 94, 462 (1941)

13) Biskind, G.R. und M.S. Biskind
Experimental Ovarian Tumors in Rats. Am. Journ. of Clin. Pathol. 19, 501 - 521 (1949)

14) Biskind, G.R., B. Kordan und M.S. Biskind
Ovary Transplanted to Spleen in Rats: The Effect of Unilateral Castration, Pregnancy, and Subsequent Castration. Cancer Res. 10, 309 - 318 (1950)

15) Biskind, G.R., R. Pencharz und M.S. Biskind
The Pathogenesis of Intrasplenic Ovarian Tumors in Rats, with a Note on the Effect of Hypophysectomy and Unilateral Castration. Acta Unio internationalis contra cancrum VI, 97 - 102 (1947)

16) Biskind, M.S. und M.C. Shelesnyak
Effect of Vitamin B Complex Deficiency on Inactivation of Ovarian Estrogen in the Liver. Endocrinology 30, 819/20 (1942)

17) Bøe, F., O. Torgersen und A. Attramadal
Tumors produced by intrasplenic or intrahepatic ovarian grafting. Acta endocr. 17, 42 - 53 (1954)

18) Browning, H.C. und R. Guzman
Intraocular Ovarian Isografts in Female Rats and Their Response to Gonadotropins and to Pituitary Isografts. Endocrinology, 1311 - 1318 (1967)

19) Bruzzone, S. und A. Lipschütz
Endometr. Adenoca. and extragenital tumours in guinea pigs with ‚Ovarian fragmentation'. (Abbildungen) Brit. J. of Cancer 8, 613 - 626 (1954)

20) Buchholz, R.
Der Anteil des Progesteron an der Steuerung der indirekten und generativen Ovarialfunktion
in: Junkmann, K. (Hrsg.): Die Gestagene, Teil 2, 720 - 804; Bd. XXII des Handbuchs der experimentellen Pharmakologie, Berlin, Heidelberg, New York (1968)

21) Buchholz, R.
Die zentralen Impulse für Follikelreifung und Ovulation. Arch. Gyn. 207, 109 - 123 (1969)

22) Buchholz, R.
Konzeptionsverhütung (unter Einschluß der Sterilisation) in: Käser u. a. (Hrsg.) Gynäk. und Gebh. Bd. I ‚Die geschlechtsspezifischen Funktionen der Frau und ihre Störungen', 462 - 486 (1969)

23) Buchholz, R. und L. und W. Nocke
The Influence of Gestagens on the Urinary Excretion of Pituitary Gonadotropins, Estrogens and Pregnandiol in Women in the Postmenopause and during the Menstrual Cycle. Int. J. of Fert. IX, 1, 231 - 251 (1964)

24) Buchholz, R. L. Nocke und W. Nocke
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinylnortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 22, 923 - 927 (1962)

25) Buchholz, R.
Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse der gonadotropen Hypophysenhormone FSH und LH im menstruellen Cyklus. Zs. ges. exp. Med. 128, 219 (1957)

26) Buchholz, R.
Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsenhormone. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 19, 851 (1959)

27) Desaulles, P. A. und C. Krähenbühl
Comparison of the Anti-Fertility and Sex Hormonal Activities and Their Derivates. Acta endocrin. 47, 444 - 456 (1964)

28) Desclin, L., J. Flanent-Durand und W. Gepts
Transplantation of the Ovary to the Spleen in Rats with Persistent Estrus Resulting from Hypothalamic Lesions. Endocrinology 70, 429 - 436 (1962)

29) Diczfalusy, E.
Mode of Action of Contraceptive Drugs. Am. Journal of Obstet. and Gynec. 100, 136 - 163 (1968)

30) Donovan, B. T. und M. C. O'Keeffe
The Liver and the Feedback Action of Ovarian Hormones in the Immature Rat. J. of Endocrinology 34, 469 - 478 (1966)

31) Ely, Ch. A.
Effect of Antigonadotrophic Serum on the Recent Intrasplenic Ovarian Implante of Castrate Mice. Endocrinology 59, 83 - 92 (1956)

32) Ely, Ch. A.
Inhibition of Tumor Formation in Ovarian Splenic Implants after Gonadotrophic Antiserum. Cancer Res. 19, 37 - 46 (1959)

33) Erb, H. und K. S. Ludwig
Strukturelle und funktionelle Veränderungen am menschlichen Ovar unter Einwirkungen hormonaler Antikonzeptiva. Experientia 21, 159 - 162 (1965)

34) Fels, E. und V. G. Foglia und L. M. Rivera Cortés
Die Wirkung von Hypophysenhormonen auf das in die Milz implantierte Ovar. Acta endocrinologica 48, 369 - 374 (1965)

35) Fels, E. und V.G. Foglia
Ovarialimplantat in Milz und Hypophysektomie. Acta endocrinologica 34, 1 - 7 (1960)

36) Fels, E.
Rückbildung der experimentellen Ovarialtumoren unter dem Einfluß östrogener oder androgener Hormone. Acta endocrinologica 28, 349 - 356 (1958)

37) Flerkó, B. und V. Bárdos
Luteinisation Induced in ‚Constant Oestrus Rats' by Lowering Oestrogen Production. Acta endocrinologica 37, 418 - 422 (1961)

38) Flerkó, B. und G. Illei
Zur Frage der Spezifität des Einflusses von Sexualsteroiden auf hypothalamische Nervenstrukturen. Endokrinologie 35, 123 - 127 (1957)

39) Furth, J. und M. C. Boon
Induction of Ovarian Tumors in Mice by X-Rays. Cancer Research 7, 241 - 245 (1947)

40) Furth, J. und H. Sobel
The Neoplastic Transformation of Granulosa Cells in Grafts of Normals Ovaries into Spleens of Gonadectomized Mice. Cancer Res. 7, 710 (1947)

41) Gardner, W. U.
Development and Growth of Tumors in Ovaries Transplanted into the Spleen. Cancer Res. 15, 109 - 117 (1955)

42) Gitsch, E.
Local Effects of Ovary on Uterus after Combined Intrasplenic Autotransplantation in Castrated Rats. Endocrinology 62, 391 - 399 (1958)

43) Gitsch, E.
Über die Auswertung der kombinierten Uterus- und Ovarialimplantation in die Milz kastrierter Ratten als Gradmesser gonadotroper Aktivität. Acta endocrinologica 30, 1 - 20 (1959)

44) Goisis, M.
Effects of Progestational Steroids on the Morphology and Function of Anterior Pituitary and Ovaries in the Baboon. Int. J. of Fert. IX, 1, 175/76 (1964)

45) Golden, J. B. und E. M. Sevringhaus
Inactivation of Estrogenic Hormone of the Ovary by the Liver. Proe. Soc. Exp. Biol. und Med. 39, 361/62 (1938)

46) Goldzieher, J. W., E. Rice-Wray, M. Schulz-Contreras und A. Arauda-Rosell
Fertility follow ing termination of contraception with norethindrone, Endometrial morphology and conception rate. Am. J. of Obst. und Gyn. 84, 1474 - 1477 (1962)

47) Grayburn, J. A. und K. Brown-Grant
The Role of Oestrogen in the Induction of Ovulation in the Gonadotrophintreated Immature Rat. Journal of Endocrinology 42, 409 - 416 (1968)

48) Guthrie, Mary J.
Tumorigenesis in Interasplenic Ovararies in Mice. Cancer 10, 190 - 203 (1957)

49) Haller, J.
Die antikonzeptionelle Therapie
in: Junkmann, K. (Hrsg.): Die Gestagene, Teil 1, 1125 - 1178, Bd. XII des Handbuchs der experimentellen Pharmakologie. Berlin, Heidelberg, New York (1968)

50) Haller, J.
Ovulationshemmung durch Hormone, Stuttgart (1968^2)

51) Hecht-Lucari, G.
Central and Peripheral Action of Fertility-Inhibiting Progesterones. Int. J. of Fert. IX, 1, 205 - 216 (1964)

52) Iglesias, R., A. Lipschütz und E. Mardones
Antiluteomatous Action of Progesterone in the Guinea - Pig. J. of Endocrinology 6, 363 - 368 (1949/50)

53) Iglesias, R., E. Mardones und A. Lipschütz
Evolution of luteoma in intrasplenic ovarian grafts in the guinea - pig. (Abbildungen), Brit. J. of Cancer 7, 214 - 220 (1953)

54) Iglesias, R., A. Lipschütz und G. Rojas
Experiments with the Local Action of Oestrogen on the Intrasplenic Ovarian Graft. Endocrinology 46, 414 - 419 (1950)

55) Iglesias, R. E. Mardones und A. Lipschütz
The humoral background of ovarian tumorgenesis in the guinea - pig. (Abbildungen) Brit. J. of Cancer 7, 221 - 230 (1953)

56) Jjzerman, G. L., M. N. G. Dukes und H. Kopera
Klinische Ergebnisse der Fertilitätskontrolle nach cyclischer Anwendung von Lynestrenol in Kombination mit einem Oestrogen. Arzneimittelforschung 13, 507 - 508 (1963)

57) Journal of Fertility, International Journal of Fertility
Vol. IX, No. 1, Jan - Mar 1964
Official Publication of the International Fertility Association

58) Junkmann, K.
Experimentelle Gesichtspunkte bei der Prüfung synthetischer Gestagene. Dt. Med. Wschr. 88, 629 - 638 (1963)

59) Kaiser, R.
The Inhibition of Ovulation with Oral Progestative Substances. Int. J. of Fert. IX, 1, 87 - 93 (1964)

60) Kawashima, S.
Leakage of Estrogen from Intrasplenic Ovarian Grafts to the Systemic Circulation in the Rat. Zool. J. (Tokyo) 74, 256 - 290 (1965)

61) Klein, Michael
Induction of Ovarian Neoplasms Following Intrasplenic Transplantation of Ovarian Grafts to Old Castrated Mice. J. of the Nat. Cancer Inst. 14, 77 - 81 (1953)

62) Klein, Michael
Ovarian Tumorigenesis Following Intrasplenic Transplantation of Ovaries from Weanling, Young Adult and Senile Mice. J. of the Nat. Cancer Inst. 12, 877 - 881 (1952)

63) Kopera, H. und G. G. Jjzerman
Über Erfahrungen mit einer neuen ovulationshemmenden Kombination von Lynestrenol und Mestranol. Therapie der Gegenwart 103, 557 - 665 (1964)

64) Kovács, K.
The Development of Corpora Lutea in Androgenised Female Rats with the Ovary Transplanted into the Spleen. Acta anatomica 63, 167 - 178 (1966)

65) Krähenbühl, C. und P. A. Desaulles
The Action of Sex Hormones on Gonadotropin-Induced Ovulation in Hypophysectomized Prepuberal Rats. Acta endocrinologica 47, 457 - 465 (1964)

66) Kullander, Stig
Experimental Deciduoma in Spayed Rats with Ovarian Tissue Autografted into the Spleen. Acta endocrinologica 21, 204 - 210 (1956)

67) Kullander, Stig
Experimental Studies in the Production of Androgen in Ovarian Tissue Autotransplanted to the Spleen of Spayed Rats. Acta endocrinologica 23, 131 - 144 (1956)

68) Kullander, Stig
Observations on the Effect of Progesterone Pellets Implanted in Immature Spayed Female Rats. Acta endocrinologica 21, 65 - 76 (1956)

69) Kullander, Stig
Studies in Castrated Female Rats with Ovarian Tissue Transplanted to the Spleen. I Development during Puberal Age. Acta endocrinologica, Suppl. 22 (1954)

70) Kullander, Stig
Studies in Spayed Rats with Ovarian Tissue Autotransplanted into the Spleen. II Development from the age of 2 to 6 months. Acta endocrinologica 21, 185 - 203 (1956)

71) Kullander, Stig
Studies in Spayed Rats with Ovarian Tissue Autotransplanted to the Speeln. III Development from the age of 6 months to 1 year in animals operated on at three weeks and the effect of the administration of estrogens and of hypophysectomy. Acta endocrinologica, Suppl. 27 (1956)

72) Kullander, Stig
Studies in Spayed Rats with Ovarian Tissue Autotransplanted into the Spleen. V Development of the Transplant in the host (operated on at 3 weeks of age) at the age of 2 to 2,5 years. Acta endocrinologica 24, 307 - 332 (1957)

73) Lauritzen, Christian
On endocrinic effects of oral contraceptives. Acta endocrinologica, Suppl. 124, 87 - 100. 6th AE Congress Helsinki 8. - 12. 8, 1967 Special Lectures edited by H. Aldercrenk, Periodica - Copenhagen 1967

74) Lauweryns, J. und J. Ferin.
Effects on the Ovary of Prolonged Administration of Lynestrenol, A Histological Study. Int. J. of Fert. IX, 1, 35 - 39 (1964)

75) Li, M. H. und W. U. Gardner
Experimental Studies on the Pathogenesis and Histogenesis of Ovarian Tumors in Mice. Cancer Research 7, 549 - 566 (1947)
Further Studies on the Pathogenesis of Ovarian Tumors in Mice. Canc. Res. 9, 35 - 41 (1949)

76) Li. M. H. und W.U. Gardner
Granulosa Cell Tumors in Intrapancreatic Ovarian Grafts in Castrated Mice. Science 106, 270 (1947)

77) Li, M. H. und W. U. Gardner
Influence of Age of Host and Ovaries on Tumorigenesis in Intrasplenic and Intrapancreatic Ovarian Grafts. Cancer Research 10, 162 - 165 (1950)

78) Li, M. H. und W. U. Gardner
Pathogenesis of Ovarian Tumors in Mice. Cancer Research 9, 35 - 41 (1949)

79) Li, M. H. und W. U. Gardner
Tumors in Intrasplenic Ovarian Transplants in Castrated Mice. Science 105, 13 - 15 (1947)

80) Lichton, I. J., M. H. Goldblatt und S. G. Stolpe
Extended survival of adrenalectomized rats possessing ear- or spleengrafted ovaries. Endocrinology 52, 546 - 553 (1953)

81) Lienert, G. A.
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, Meisenheim 1962

82) Lipschütz, A.
Experiment. Forschg. über endokr. Störungen und Geschwulstbildung. Münchner Med. Wchschr. 97, 1000 - 1009, 1023 - 1025 (1955)

83) Lipschütz, A., H. Ponce de León, E. Woywood und O. Gay
Intrasplenic Ovarian Grafts in the Guinea Pig and the Problem of Neoplastic Reactions of the Graft. Revue Canad. de Biol. 5, 181 - 198 (1946)

84) Lipschütz, A., R. Iglesias, S. Bruzzone, J. Humererez und J. M. Penaranda
Progesterone and Desoxycorticosterone in the Steroid Control of the Gonadotrophic Function of the Hypophysis. Endocrinology 42, 301 - 309 (1948)

85) Lipschütz, A.
Study of the Gonadotrophic Activity of the Hypophysis in situ. Nature 157, 551 (1946)

86) Loraine, J.
The Effect of Anti-Ovulatory Compounds on Hormone Excretion. Int. J. of Fert. IX, 1, 155 - 165 (1964)

87) Lunenfeld, B.
The Ovarian Response to Exogenous Gonadotropins Alone and During Simultaneous Administration of Progestogens. Int. J. of Fert. IX, 1, 167 - 174 (1964)

88) Maqueo, M., C. Becerra, H. Munguia und J. W. Goldzieher
Endometrical histology and vaginal cytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin. Am. J. of Obst. and Gyn. 90, 395 - 400 (1964)

89) Matsumoto, S., T. Ito und S. Inone
Untersuchungen der ovulationshemmenden Wirkungen von 19-Norsteroiden an laparotomierten Patientinnen. Geburtsh. und Frauenheilk. 20, 250 (1960)

90) Miyake, T.
The Use of Parabiotic Mice for the Study of Pituitary Gonadotrophin Hypersecretion and its Inhibition by Steroids. Endocrinology 69, 547 - 553 (1961)

91) Mühlbock, O.
Ovarian Tumors in Mice, Parabiotic Union.
Acta endocrinologica 12, 105 - 114 (1953)

92) Norris, H. J. und H. B. Taylor
Nodular Theca - Lutein Hyperplasia of Pregnancy (socalled 'Pregnancy Luteoma'). Am. J. Clin. Path. 47, 557 - 566 (1967)

93) Østergaard, E. und J. Starup
Occurence and Function of Corpora Lutea during Different Forms of Oval Contraception. Acta endocrinologica 57, 386 - 394 (1968)

94) Overbeek, G. A. und J. de Visser
Different Modes of Action of Two Antiovulatory Compounds. Acta endocrinologica Suppl. 90, 179 - 190 (1964)

95) Overbeek, G. und J. de Visser
Difficulties in Determining the Site of Action of Ovulation Inhibitors. Int. J. of Fert. IX, 1, 177 - 179 (1964)

96) Overbeek, G. A., Z. Madjerek und J. de Visser
The Effects of Lynestrenol on Animal Reproduction.
Acta endocrinologica 41, 351 - 370 (1962)

97) Peckham, B. M. und R. R. Greene
Experimentally Produced Granulosa Cell Tumors in Rats.
Cancer Research 12, 25 - 29 (1952)

98) Peckham. B. M., R. R. Greene und M. E. Jeffries
Granulosa Cell Tumors in Female Rats and Rabbits.
Science 107, 319 - 320 (1948)

99) Peterson, D. L., R. A. Edgren und R. C. Jones
Steroid - induced Block of Ovarian Compensatory Hypertrophy in Hemi-castrated Female Rats. J. of Endocrinology 29, 255 - 262 (1964)

100) Pfeiffer, C. A. und C. W. Hooker
Early and Late Effects of Daily Treatment with Pregnant Mare Serum upon the Ovary of Mice of the A-Strain. Anatomical Record 84, 311 - 329 (1942)

101) Pincus, G. u. a.
Fertility Control with Oral Medication. Am. J. of Obst. and Gyn. 75, 1333 - 1346 (1958)

102) Soiva, K. und O. Castréu
Clinical Observations on the Effect of Lynestrenol on Endometriosis and Ovarian Function. Int. J. of Fert. IX, 1, 253 - 255 (1964)

103) Staemmler, H. J.
Grundriß der gynäkol. Endokrinologie, Stuttgart, 1969[2]

104) Starup, J. und E. Østergaard
The Mechanism in Inhibition of Ovulation in Oral Contraception. I The excretion of total pituitary gonadotrophins in fertile, menopausal, and ophorectomized women during treatment with 6-methyl- 6-dehydro- 17α-acetoxyprogesterone + 17α-ethynyl-oestradiol- 3-methylether. Acta endocrinologica 51, 469 - 480 (1966)

105) Starup, J. und E. Østergaard
The Mechanism in Inhibition of Ovulation in Oral Contraception. II The Effect of PMS and HCC observed at laparatomy in patients treated with 6 methyl - 6 dehydro - 17α-acetoxyprogesterone together with 17α-ethynyl-oestradiol- 3-methylether. Acta endocrinologica 52, 292 - 304 (1966)

106) Taymor, U. L.
Klibanoff, Patr.: Laboratory and clinical effects of norestosteron. Ovulation inhibiting effects of small dosages of 17 - 19- nortestosteronacetat. Am. J. of Obst. and Gyn. 84, 1470 - 1473 (1962)

107) Uhlarik, S. und L. Kovacs, S. Viski und F. E. Szontágh
ICSH-Gehalt der Hypophyse und die Veränderungen des genitalen Zyklus von Rattenweibchen bei Gestagenbelastung. Endocrinologie 47, 82 - 90 (1964)

108) van Wagenen, G. und W. U. Gardner
Functional Intrasplenic Ovarian Transplants in Monkeys. Endocrinology 46, 265 - 272 (1950)

109) Waidl, Ernst
Die experimentelle Ovarimplantation in die Milz.
Archiv für Gyn. 181, 351 - 359 (1952)
110) Wetzka, Max
Weibl. Genitalorgane - das Ovarium. Hdb. d. Anat. d.
Menschen, Ergänzg. zu Bd. VII/1, 1957

Mein Dank gebührt Herrn Prof.Dr. R. Buchholz
für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. A.
Uhlarik für die wissenschaftliche Beratung
und Hilfe sowie den Mitarbeitern der Labors
für tatkräftige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 31. 10. 1940 wurde ich in Frielendorf, Kreis Ziegenhain, als Sohn des Lehrers Wilhelm Wiegand und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Adam, geboren. Vom Herbst 1946 bis Frühjahr 1951 besuchte ich die Volksschule in Roppershain, Kreis Fritzlar-Homberg, anschließend das August-Vilmar-Realgymnasium in Homberg, wo ich 1960 das Abitur bestand. Nach dem Wehrdienst begann ich 1961 an der Philipps-Universität Marburg das Studium der Germanistik und Geschichte, 1964 wechselte ich zur Medizin über. Ich blieb in Marburg und bestand hier im Dezember 1969 das medizinische Staatsexamen.

Marburg, den

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:

Beckmann, Berendes, Bommer, Brück, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Ganz, Gedigk, Graul, Hamm, Hardewig, Havemann, Hensel, Herrmann, Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Hupe, Jacob, Karlson, Kessel, Koch, Koransky, Korb, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Marghescu, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Nocke, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schiff, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Voß, Walcher, Wendt, Zilliken.